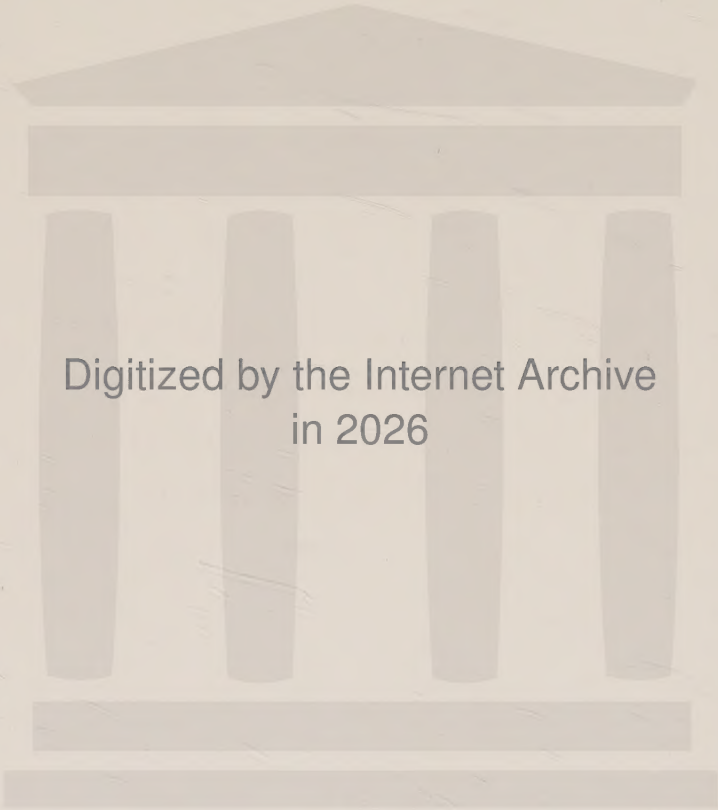
AMINOMETHYLIERUNG VON PUSH PULL ALKENEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hans Walter Reinhardt
aus Leeheim

Düsseldorf 1982


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0012

AMINOMETHYLIERUNG VON PUSH PULL ALKENEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hans Walter Reinhardt
aus Leeheim

Düsseldorf 1982

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Für die stets großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Möhrle herzlich.

Meinen Eltern

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

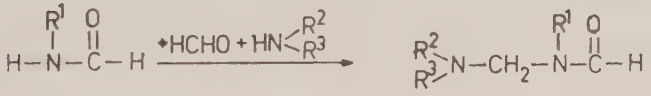
		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Aminomethylierung von push pull Alkenen mit CO-Gruppe und wechselnder push Funktion	3
2.1.	4-Aminopentenon-Verbindungen als H-acide Komponenten bei der Aminomethylierung (trisubstituierte Ethene)	7
2.1.1.	Die primäre Aminogruppe als push Funktion	7
2.1.2.	Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion	20
2.1.2.1.	Darstellung cyclischer Mannichbasen vom Tetrahydropyrimidin-Typ	27
2.1.3.	Die tertiäre Aminogruppe als push Funktion	32
2.2.	4-Aminobutenon-Verbindungen als H-acide Komponenten bei der Aminomethylierung (disubstituierte Ethene)	41
2.2.1.	Die primäre Aminogruppe als push Funktion	41
2.2.2.	Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion	52
2.2.2.1.	Darstellung cyclischer Mannichbasen vom Tetrahydropyrimidin-Typ	60
2.2.3.	Die tertiäre Aminogruppe als push Funktion	63
3.	Aminomethylierung von push pull Alkenen mit Carbonitril-, Carboxamid- und Ethylcarboxylatgruppe bei wechselnder push Funktion	67

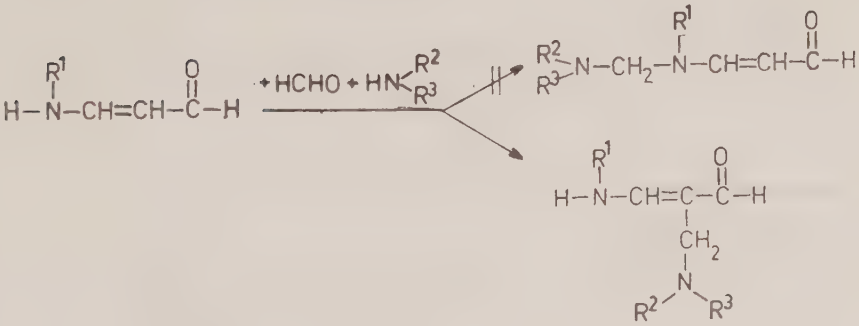
		Seite
3.1.	3-Aminocrotonsäurederivate als H-acide Komponenten bei der Aminomethylierung (trisubstituierte Ethene)	
3.1.1.	Vinyloge Cyanamide	67
3.1.1.1.	Die primäre Aminogruppe als push Funktion	68
3.1.1.1.1.	Darstellung eines cyclischen Nitrils	70
3.1.1.2.	Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion	73
3.1.2.	Vinyloge Harnstoffe	77
3.1.2.1.	Die primäre Aminogruppe als push Funktion	77
3.1.2.2.	Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion	79
3.1.3.	Vinyloge Urethane	82
3.1.3.1.	Die primäre Aminogruppe als push Funktion	82
3.1.3.2.	Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion	85
3.1.3.3.	Die tertiäre Aminogruppe als push Funktion	89
3.2.	3-Dimethylaminoacrylsäurenitril als H-acide Komponente bei der Aminomethylierung (disubstituiertes Ethen)	93
4.	Aminomethylierung von Alkenen mit Alkoxygruppe als push Funktion	95
5.	Aminaustauschreaktionen von Aminobutenon-Mannichbasen	99
6.	Kondensationsreaktionen	102

		Seite
6.1.	Kondensationsreaktionen von Aminobutenon- und Aminopentenon-Mannichbasen mit Malonester	105
6.1.1.	Darstellung von 3,4-Dihydropyridonen	114
6.2.	Kondensationsreaktionen mit Cyanessigester	117
7.	Oxidation der Kondensationsprodukte	120
7.1.	Oxidation cyclischer Ester	120
7.2.	Oxidation cyclischer Nitrile	123
8.	Zusammenfassung	125
EXPERIMENTELLER TEIL		130
LITERATURVERZEICHNIS		234

1. Einleitung und Problemstellung

Die Aminomethylierung einfacher Carbonsäureamide ist lange bekannt und verläuft problemlos[1)2)].
N-monosubstituierte Formamide zeigen ein ähnliches Verhalten, wogegen bei höheren Homologen die Reaktion im allgemeinen ausbleibt[3)4)].





1) H.Hellmann und G.Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 1960.

2) B.Reichert, Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

3) H.Möhrle und P.Spillmann, Tetrahedron 25, 5595 (1969).

4) H.Möhrle und P.Spillmann, Tetrahedron 26, 4895 (1970).

Bei Untersuchungen, ob auf diese Verbindungen das Vinylogie-Prinzip angewandt werden kann, wurde überraschenderweise festgestellt, daß bei der Umsetzung mit Formaldehyd und sekundären Aminen nicht die erwarteten N-Mannichbasen, sondern C-Aminomethyl-Produkte entstehen[5]. Orientierende Versuche an Enaminonen mit fixierter sterischer Anordnung führten ebenfalls zu C-Mannichbasen[6].

Dies legte den Schluß nahe, daß die Reaktivität des Substrates besser durch die Eigenschaften eines push pull Alkens als durch die eines vinylogen Säureamids zu beschreiben ist.
Ziel der Arbeit war daher die Erprobung des push pull Konzepts,
1. durch Herstellung von Alkenen mit verschiedenen Elektronen-Donator- und -Acceptorgruppen,
2. die Überprüfung der Aminomethylierbarkeit dieser Modellsubstanzen, gegebenenfalls unter Ermittlung der Angriffsstelle und
3. die Modifizierung der Versuchsbedingungen, um festzustellen, ob eine regioselektive Reaktion durchgeführt oder auch eine zweifache Aminoalkylierung erzwungen werden kann.

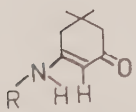
5) H.Möhrle und J.Herbke, Arch.Pharm.(Weinheim) 312, 641 (1979).
6) H.Möhrle und J.Herbke, Pharmazie 35, 288 (1980).

2. Aminomethylierung von push pull Alkenen mit CO-Gruppe und wechselnder push Funktion

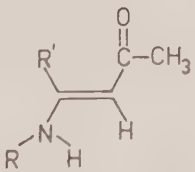
Von vinylogen Säureamiden wurden bisher noch keine offenkettigen, sondern nur cyclische Verbindungen und zwar Dimedon-Enamine auf das Reaktionsverhalten bei einer Aminoalkylierung untersucht.

Bei den Enaminen des Dimedons liegt eine Enaminonstruktur vor, die im Gegensatz zu den offenkettigen Systemen sterisch fixiert ist.

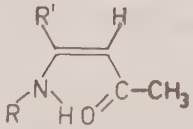
Während daher bei den Dimedonderivaten eine starre trans-s-trans Anordnung sicher ist[7)8)9)], können die offenen Enaminoketone in zwei Konfigurationen, nämlich der E- bzw. der Z-Form, und daneben in einer Vielzahl möglicher Konformationen auftreten.



trans-s-trans



E-Form



Z-Form

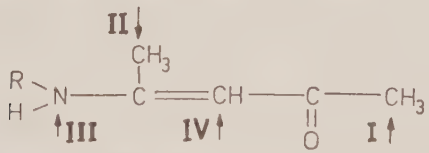
7) C.Kashima, M.Yamamoto und N.Sugiyama, J.Chem.Soc. C, 1970, 111.

8) I.Jirkovski, Can.J.Chem. 52, 55 (1974).

9) S.Hünig und H.Hoch, Fortschr.Chem.Forsch. 14, 235 (1970).

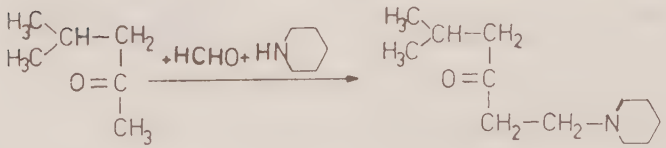
Es erhob sich daher die Frage, ob die offenkettigen vinylogen Säureamide bei der Aminomethylierung trotz der konfigurativen Unterschiede ein den Dimedonderivaten analoges Verhalten zeigen würden.

Das Molekül eines solchen offenkettigen Aminoenons zeigt mehrere nucleophile Zentren als grundsätzlich mögliche Angriffspunkte bei einer Aminomethylierung.



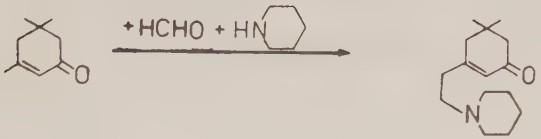
Am gegebenen Beispiel wäre eine Reaktion denkbar:

I) als einfaches Keton, wie sie etwa bei der Aminomethylierung der Methylgruppe im Methylisobutylketon erfolgt[10].



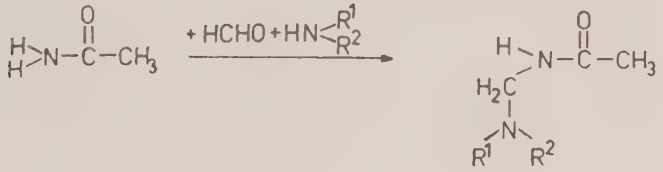
10) Ref. 1, S. 102.

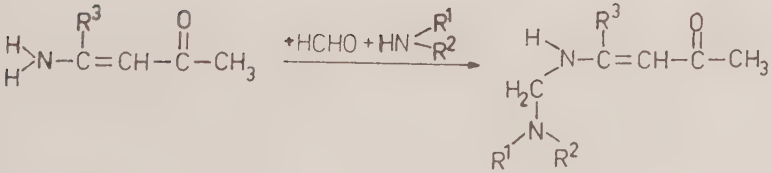
II) als vinyloges Keton, wo eines der wenigen Beispiele die vinyloge Aminomethylierung des Isophorons[11] darstellt.



III) als vinyloges Säureamid

Hierbei müßten dem Vinylogieprinzip folgend - analog dem Reaktionsverhalten einfacher Säureamide - N-Mannichbasen auftreten.

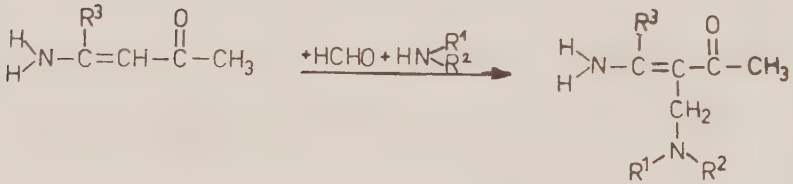




11) H.J.Roth und G.Langer, Arch.Pharm.(Weinheim) 301 695 (1968).

IV) als Quasi-Enamin, d. h. als elektronenreiches Alken, das zusätzlich durch einen pull Substituenten polarisiert ist.

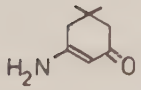
Eine solche Reaktionsweise ist bei der Aminomethylierung vinyloger Formamide[5] beobachtet worden.

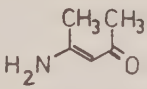


2.1. 4-Aminopentenon-Verbindungen als H-acide Komponenten bei der Aminomethylierung (trisubstituierte Ethene)

2.1.1. Die primäre Aminogruppe als push Funktion

Das sterisch fixierte Enamin des Dimedons mit primärer Aminogruppe wurde unter den Bedingungen der Mannichreaktion mit ca. 90 proz. Ausbeute am Enamin-Kohlenstoffatom angegriffen[6].





(ohne Berücksichtigung der Konfigurationen)

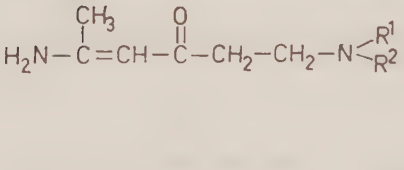
1

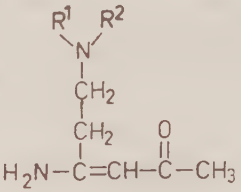
Ein entsprechendes offenkettiges Enaminon, das 4-Amino-3-penten-2-on (1) wurde durch Einleiten von Ammoniakgas in eine ethanolische Lösung von 2,4-Pentandion (Acetylaceton) hergestellt[7].

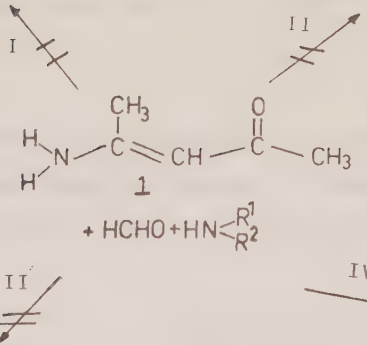
Darstellung der Aminopentenon - Mannichbasen

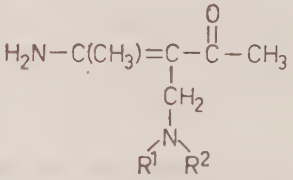
4-Amino-3-penten-2-on (1) wurde in einer Eintopfreaktion in ethanolischer Lösung mit wäßriger Formaldehydlösung und verschiedenen sekundären Aminen umgesetzt. Das zunächst farblose Gemisch erwärmte sich stark und färbte sich schon nach kurzer Zeit gelb.

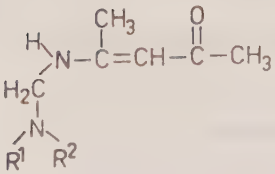
Nach etwa einstündigem Rühren bei Raumtemperatur und Abziehen des vorher zugesetzten Ethanols wurde eingebrachtes und entstandenes Wasser so oft mit Benzol als Schleppmittel bei niedriger Temperatur azeotrop entfernt, bis sich die Lösung bei weiterer Benzolzugabe nicht mehr trübte. Nach erneutem Einengen resultierten jeweils gelbe Öle.











2-5

2: $R^1=R^2=CH_3$

3: $R^1+R^2=(CH_2)_4$

4: $R^1+R^2=(CH_2)_5$

5: $R^1+R^2=(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$

Da bei der Vakuumdestillation der entstandenen öligen Mannichbasen 2-5 Zersetzung eintrat, wurden die Öle über die stabilen Perchlorate aufgereinigt.

Nach dem Freisetzen der Basen aus den Perchloraten mit NaOH/Ether resultierten mit Ausnahme des öligen Hexamethyleniminderivates, das sich als äußerst instabil herausstellte, farblose, kristalline Verbindungen in Ausbeuten von ca. 45 - 65%. Die Substanzen waren relativ stabil und zeigten erst nach einigen Wochen eine leichte Gelbfärbung.

Der Versuch, mit der doppelten Menge Formaldehyd und sekundärem Amin zweifach aminomethylierte Produkte darzustellen, scheiterte. Dabei waren auch in den Rohprodukten ausschließlich die einfach substituierten Verbindungen 2 - 5 nachzuweisen und schließlich zu isolieren.

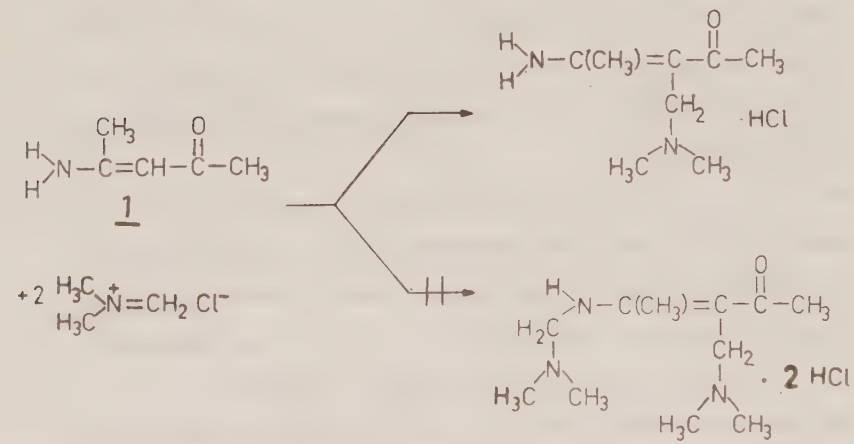
Die Umsetzung von 1 mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in wasserfreiem Acetonitril[12)13)] ergab wie bei den konventionellen Mannichbedingungen die C-Mannichbase 2 und zwar als Hydrochlorid.

Der Einsatz der doppelten Menge des Reagenzes führte auch in dieser Variante nicht zum erwarteten an N und C zweifach aminomethylierten Produkt. Hierbei ist keine Entscheidung möglich, ob diese Doppelreaktion grundsätzlich

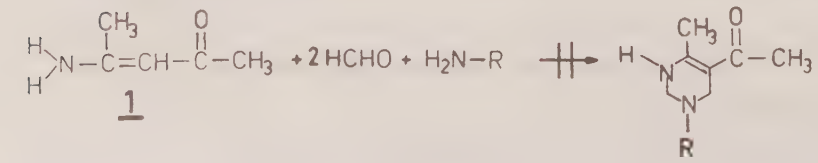
12) H.Böhme, E.Mundlos und O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2003 (1963).

13) G.Kinast und L.F.Tietze, Angew.Chem. 88, 261 (1976).

nicht oder nur deshalb nicht eintritt, weil das Hydrochlorid der einfachen Mannichbase, das spontan aus der zunächst klaren Lösung ausfällt, einer weiteren Aminomethylierung entzogen wird.



Auch der Versuch das Enaminoketon 1 mit einem primären Amin und der doppelten Menge Formaldehyd zu einer cyclischen Mannichbase vom Tetrahydropyrimidin-Typ umzusetzen, schlug fehl.

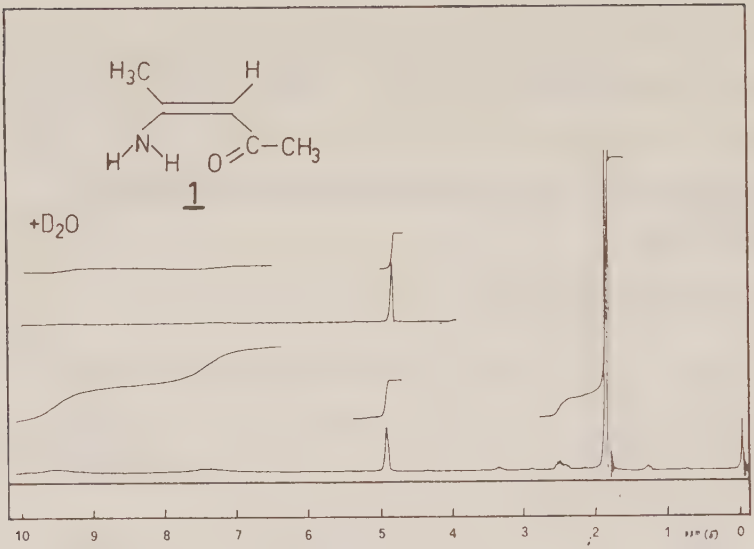


Die Strukturaufklärung der erhaltenen Mannichbasen 2 - 5 erfolgte aus Elementaranalysen, IR-, NMR- und Massenspektren.

Spektroskopische Untersuchungen der 4-Aminopentenon-Mannichbasen

a) ^{1}H-NMR Spektroskopie

Vergleicht man die Spektren (Lösungsmittel DMSO-d_6) der Piperidin-Mannichbase 4 und des Ausgangsenaminons 1 in Abb.1(S.12) miteinander, so fällt auf, daß bei 4 das Signal für ein Vinylproton (bei 1: δ=5ppm) fehlt.
Vorhanden sind die Signale zweier getrennt in Resonanz tretender NH-Protonen (δ=10,2 u. 7,4 ppm), sowie die Signale der beiden Methylgruppen (δ=2,1 bzw. 2,0 ppm).
Neu hinzugekommen ist das Singulett einer Methylengruppe (δ=3,0 ppm) und die beiden Multipletts der Piperidinprotonen.
Damit ist bewiesen, daß weder die Methylgruppen (im Formelschema S.8 Weg I u. II), noch das Stickstoffatom (Weg III) bei der Aminomethylierung angegriffen wurden.
Eindeutiger Substitutionsort ist dagegen das zur Carbonylgruppe α-ständige Kohlenstoffatom (Weg IV).
Somit wurde das N-primäre vinyloge Säureamid 1 ebenso wie die vinylogen Formamide und die cyclischen Dimedon-Enamine nicht entsprechend dem Vinylogieprinzip, sondern als push pull Alken aminomethyliert.



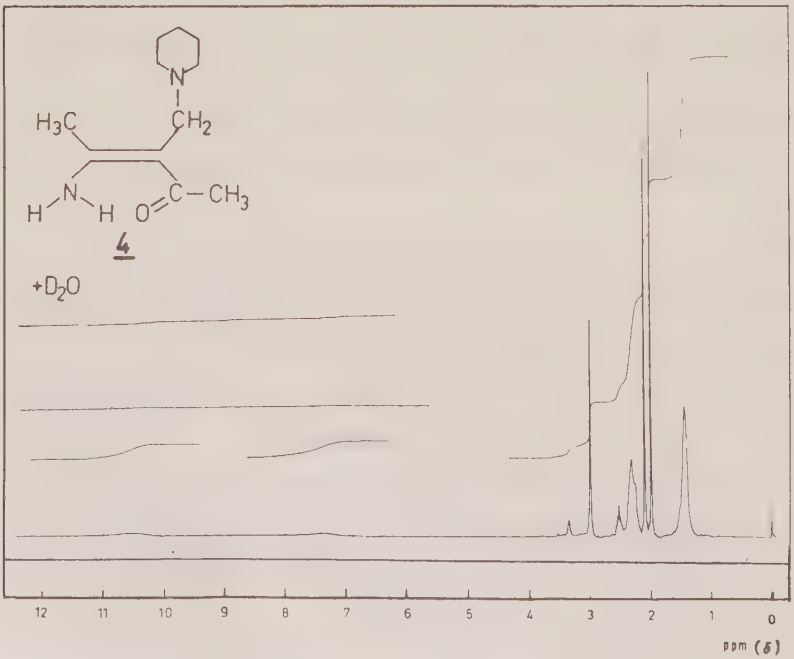
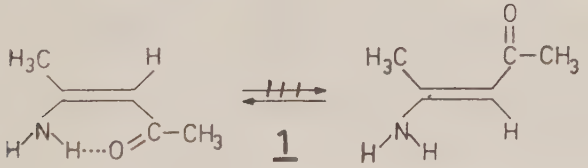


Abbildung 1: ^{1}H-NMR-Spektren von 1 und 4 in DMSO-d_6

Trotz der Möglichkeit zweier konfigurationsisomerer Formen, treten 1 und 4 jeweils ausschließlich in einer Species auf.



Z-Form E-Form

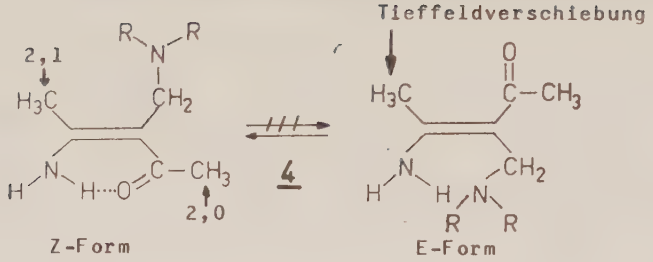
Daß es sich bei 1 um die Z-Form handelt, ist von Kashima wiederholt beschrieben worden[7)14)].

Ein Indiz für das Vorliegen der Z-Form ist die Tatsache, daß die Signale für die beiden NH-Protonen nicht zusammenfallen und eine Differenz in der chemischen Verschiebung von $\Delta\delta$=2,2 ppm aufweisen. Die Tieffeldlage des einen NH-Protons wird hervorgerufen durch seine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung mit der Carbonylgruppe, die nur in der Z-Form auftreten kann.

Die Piperidin-Mannichbase 4 zeigt auch nach längerer Aufbewahrung in Lösung und anschließender Messung keine Isomerisierungstendenzen.

Damit scheidet die ^{13}C-NMR Spektroskopie als Entscheidungskriterium aus. Trotzdem ist die konfigurative Zuordnung möglich.

14) C.Kashima und M.Yamamoto, Bull.Chem.Soc.Jpn. 52, 1735 (1979).



Auch bei 4 tritt eine intramolekulare Wasserstoffbrücke auf, die zu zwei stark unterschiedlichen NH-Signalen bei δ=10,2 und 7,4 ppm führt. Dies legt bereits die Z-Form nahe, da diese eine sehr viel stärkere H-Brücke ausbilden kann als das E-Isomer.

Ist grundsätzlich schon die N-H...O=C -Brücke gegenüber einer N-H...N -Formation begünstigt, so kommt bei der Z- Form noch der wesentlich stabilisierende Faktor hinzu, daß die Wechselwirkungspartner durch ein Konjugationssystem verbunden sind[15]. Auch unter sterischer Betrachtungsweise läßt die Z-Form eine kürzere und damit stärkere Chelat-Brücke zu.

15) H.A.Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 4.Auflage 1964 S.688.

Bestätigt wird diese Zuordnung durch die Lage des Signals für die Allyl-CH_3-Gruppe. Im Falle des Vorliegens der E-Form wäre eine anisotrope Tieffeldverschiebung um ca. 0,5ppm gegenüber dem Z-Isomer zu erwarten. Tatsächlich bleibt aber die Differenz der chemischen Verschiebungen der beiden Methylgruppen praktisch gleich und beträgt bei 1 $\Delta\delta$=0,04ppm, bei 4 entsprechend $\Delta\delta$=0,1ppm, so daß die Z-Form gesichert ist.

b) IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren der Mannichbasen 2-5 waren zwar im Einklang mit den Strukturen, lieferten aber keinen Hinweis für die Konfigurationszuordnung.

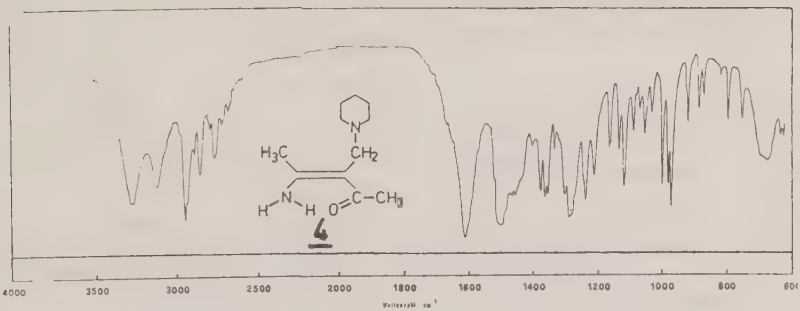


Abbildung 2: IR-Spektrum von 4 in KBr

Im Doppelbindungsbereich macht Dabrowski[16] den Bindungs-

16) J.Dabrowski und U.Dabrowska, Chem.Ber. 101, 2365 (1968).

ausgleich in Enaminoketonen verantwortlich für das Auftreten ausgeprägter Schwingungskopplungen und somit von nichtcharakteristischen Schwingungsfrequenzen.

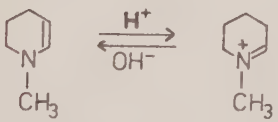
Ohne den direkten Vergleich der IR-Spektren der vorliegenden Z-Isomere mit denen der jeweiligen E-Form, die nicht erhalten werden konnte, war eine Zuordnung anhand der Absorptionen im Doppelbindungsbereich nicht möglich.

Diskussion des Reaktionsmechanismus

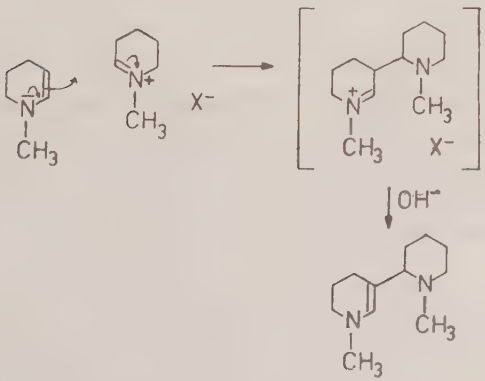
Die Versuche zeigten, daß das Enaminoketon 1 weder als normales oder als vinyloges Keton, noch als vinyloges Säureamid aminomethyliert wurde.
Wenn das Vinylogieprinzip bei der Reaktion von 1 aber nicht greift, müssen eventuell modifizierte Teilstrukturen für das abweichende Reaktionsverhalten bei der Aminomethylierung verantwortlich gemacht werden.
Die isolierte Alken-Partialstruktur kommt hierfür nicht in Frage, da bekannt ist, daß Alkene nur unter drastischen Bedingungen (mehrstündiges Erhitzen mit Paraformaldehyd und einem Amin in Eisessig) aminomethyliert werden können.

Außerdem müssen hierbei elektronenziehende Gruppen, welche die nucleophile Aktivität herabsetzen, mindestens zwei Stellen von der Doppelbindung entfernt sein[17].
Der α,β-ungesättigte Keton-Anteil scheidet als Ursache für den Eintritt der Aminomethylierung ebenfalls aus, weil derartige Strukturen nur bei Anwesenheit einer zur Carbonylfunktion α-ständigen oder vinylogen γ-ständigen Alkylgruppe die Bildung einer Mannichbase ermöglichen[11)18)].

Die Bereitschaft für die Aminomethylierung am olefinischen C-Atom muß in der Enamin-Teilstruktur begründet sein. Enamine neigen durch Säurezusatz oder Erhitzen, vielfach aber auch schon spontan zur Selbstkondensation.



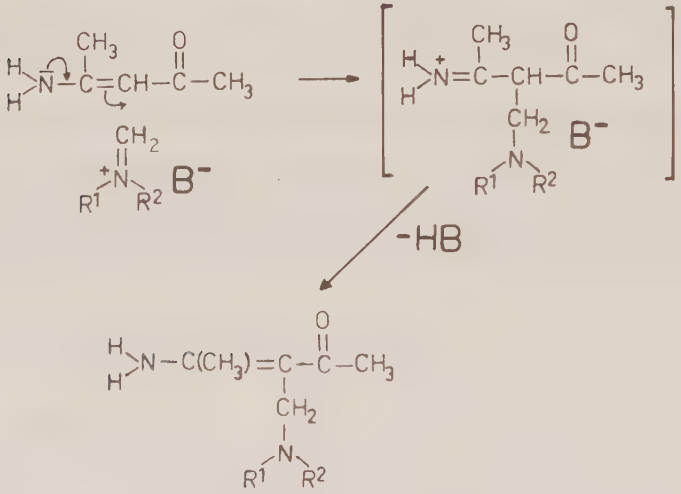
Enamin - Iminium - Gleichgewicht



17) Ref. 1, S.90.

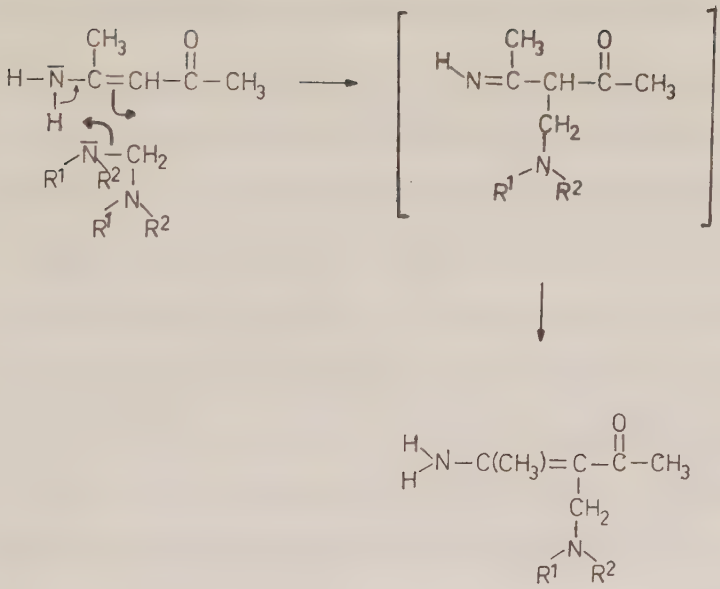
18) M.Tramontini, Synthesis 1973, 733.

So erfolgt bei der Hg(II)-acetat-Dehydrierung von N-substituierten Piperidinen in essigsaurer Lösung über die cyclischen Enamine die Bildung vinyloger Aminale[19]. Wendet man diesen Mechanismus in analoger Weise für das offene Enamin 1 an, so resultiert auch hier ein vinyloges Aminal.



Auch durch die Reaktion eines Aminals mit dem Enaminoketon in einer Art Synchronmechanismus unter Einbezug eines vinylogen NH-Protons läßt sich die Bildung vinyloger Aminale plausibel erklären.

19) Ref. 1, S.135.



Die gebildeten Mannichbasen stellen "vinyloge Acylaminale" dar und bilden stabile Salze. Sie erleiden im Sauren keine vinyloge Böhme-Spaltung wie einfache oder vinyloge Aminale [20].

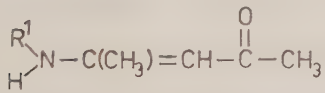
20) H.Böhme, W.Lehners und G.Keitzer, Chem.Ber. 91, 340 (1958).

2.1.2. Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion

Interessant war die Frage, wie sich eine N-Substitution am Enaminoketon und eine damit verbundene Änderung der sterischen und elektronischen Verhältnisse der push Gruppe auf die Aminomethylierung auswirken würden.
Durch die N-Substitution wird das Elektronen-push-Potential der Aminogruppe erhöht. Die daraus resultierende gesteigerte Nucleophilie des Enaminsystems müßte die zur Carbonylgruppe α-ständige Position für den Eintritt der Aminomethylierung noch mehr als bisher begünstigen. Die Bildung von Mannichbasen nach dem Konzept der push pull Alkene war also auch hier und zwar mit verbesserten Ausbeuten zu erwarten.
Daß sterische Gründe für das Ausbleiben einer N-Aminoalkylierung ausscheiden, zeigt das Beispiel mit dem N-primären Enaminon 1, wo eine Hinderung nicht möglich ist. Eine N-Aminomethylierung nach dem Vinylogieprinzip war aber schon deswegen unwahrscheinlich, weil einfache, N-monosubstituierte Carbonsäureamide nur in Ausnahmefällen eine Aminomethylierung erlaubten[21].
Andererseits war bei gleichartigem Reaktionsverlauf durch die veränderten sterischen Verhältnisse eine Beeinflussung der Konfiguration resultierender Mannichbasen denkbar.

21) Ref. 1, S.95.

Zunächst wurden als Ausgangsverbindungen 4-Methylamino-, 4-Anilino- und 4-Benzylaminopentenon durch Kochen von 2,4-Pentandion mit dem jeweiligen Amin unter Rückfluß unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers dargestellt[22)23)24)]. Es resultierten die farblosen, kristallinen Substanzen 6, 7 und 8.



6: $R^1 = CH_3$

7: $R^1 =$

8: $R^1 =$ CH_2

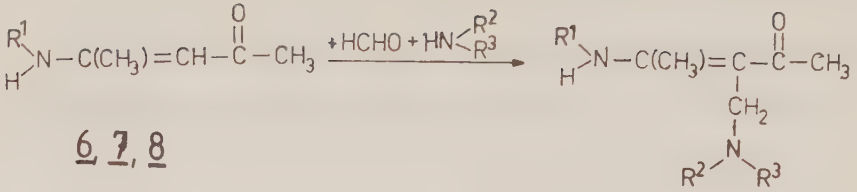
Darstellung der von 6-8 abgeleiteten Mannichbasen

Die Enaminoketone 6, 7 und 8 wurden jeweils in Ethanol gelöst und mit äquimolaren Mengen Formaldehyd und sekundärem Amin versetzt, wobei sich die Gemische stark erhitzten und im Falle von 6 allmählich rot färbten. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur, Einengen und azeotropen Entfernen des Wassers mit Benzol als Schleppmittel, resultierten die zunächst gelben bis braunen öligen Mannichbasen 9-23.

22) H.F.Holtzclaw, J.Am.Chem.Soc. 80, 1100 (1958).

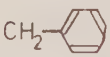
23) L.Rügheimer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 45, 1334 (1922).

24) E.Roberts und E.Turner, J.Chem.Soc. 1927, 1832.



6, 7, 8

9–23

R^1	$R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$				
CH_3	9	10	11	12	13
	14	15	16	17	18
	19	20	21	22	23

Mit Ausnahme der Dimethylamin-Mannichbasen 9, 14 und 19 kristallisierten die Reaktionsprodukte aus den Ölen direkt aus. Auch nach dem Reinigen der Dimethylaminverbindungen über die Hydrochloride blieben die Basen ölig.

Vergleicht man die Versuchsergebnisse der Aminomethylierung

der drei Enaminone 6, 7 und 8 miteinander, so fällt auf, daß die Reaktion unabhängig von der Art der N-Substitution zumindest qualitativ identisch abläuft.
Deutliche Unterschiede sind dagegen in Bezug auf Stabilität und Ausbeute bei den Reaktionsprodukten zu erkennen. Die Anilinderivate 14-18 entstehen nur zu etwa 50%, wogegen Methylamino- (9-13) und Benzylamino- (19-23) Mannichbasen in 70 proz. Ausbeute zu erhalten sind.
Während diese Mannichbasen relativ stabil sind, d.h. erst nach mehreren Tagen oder Wochen eine Gelbfärbung zeigen, erweisen sich die Anilinderivate als derart unbeständig, daß sie schon nach kurzer Zeit an der Luft zerfließen.
Das abweichende Verhalten der Anilinderivate dürfte seine Ursache in dem gegenüber Methylamin bzw. Benzylamin viel schwächer nucleophilen Charakter des Anilins haben.
Durch die Neigung des freien Elektronenpaares des Anilin-Stickstoffs an der Mesomerie des aromatischen Bindungssystems teilzunehmen, ist die Fähigkeit der push Gruppe zur Aktivierung des Alkens erheblich herabgesetzt.
Die Folge davon ist, daß einerseits der elektrophile Angriff des Methyleniminiumions bei der Aminomethylierung am olefinischen α-C-Atom infolge des relativen Elektronenmangels erschwert ist und andererseits das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zu einer Mesomeriestabilisierung der Mannichbasen über die olefinische Doppelbindung nicht mehr genügend beitragen kann.

Der Versuch die Verbindungen 6-8 einer zweifachen Aminomethylierung zu unterwerfen gelang weder konventionell (mit der doppelten Menge Formaldehyd und sekundärem Amin), noch mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in wasserfreiem Medium[13].
Auch hier resultierten wie beim N-primären Enaminon 1 nur die einfachen C-aminomethylierten Verbindungen.

^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen

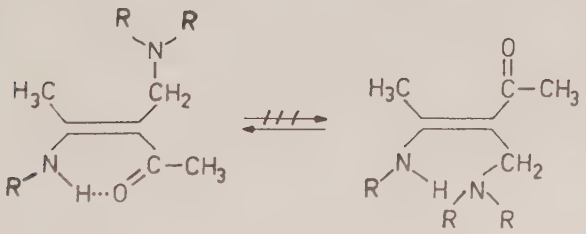
Zunächst wurden die ^{1}H-NMR-Spektren der Ausgangsverbindungen 6-8 untersucht. Trotz der grundsätzlichen Möglichkeit zweier konfigurationsisomerer Formen trat in jedem Fall unabhängig vom Lösungsmittel nur eine Species auf.

Die tiefe Lage der NH-Protonen (δ=10,8;12,6 und 11,2ppm) läßt auf das Vorliegen von Wasserstoffbrückenbindungen und damit auf die Z-Form schließen.
Tatsächlich schreibt Kashima[25] allen N-sekundären Aminopentenonen auch in Lösung ausschließlich die Z-Konfiguration zu, so daß die Enaminone 6-8 als H-brückengebundene 6-gliedrige Chelatringe vorliegen[26].

25) C.Kashima, H.Aoyama, M.Yamamoto und T.Nishio, J.Chem.Soc.Perkin Trans.2, 1975, 665.

26) G.Dudek und R.Holm, J.Am.Chem.Soc. 84, 2691 (1962).

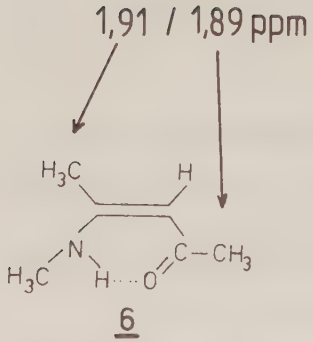
In den Spektren der Mannichbasen indiziert das Fehlen eines Vinylprotons, daß die Aminomethylierung am zur Carbonylgruppe α-ständigen C-Atom stattfand.
Genau wie die Ausgangsverbindungen treten auch alle Mannichbasen nur in einer Konfiguration auf. Auffallend ist hier eine noch tiefere Lage der NH-Protonen (δ=12-14ppm), womit gesichert ist, daß auch die Mannichbasen ausschließlich in der durch intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen CO- und NH-Gruppe stabilisierten Z-Form auftreten[27].



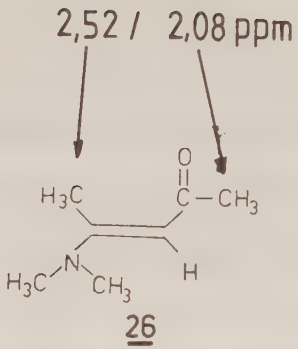
Z-Form E-Form

Dies ergibt sich auch durch Vergleich mit dem N-tertiären Enaminon 26, das nachweislich in der E-Form vorliegt[14]. Ein Vergleich der entsprechenden Methylgruppen (vgl.S.15) in α-Stellung zum Stickstoff und Carbonyl zeigen in den Mannichbasen entsprechende Verhältnisse wie beim Ausgangsenaminon 6.

27) H.Möhrle und H.W.Reinhardt, Arch.Pharm.(Weinheim) 315, 716 (1982).



6

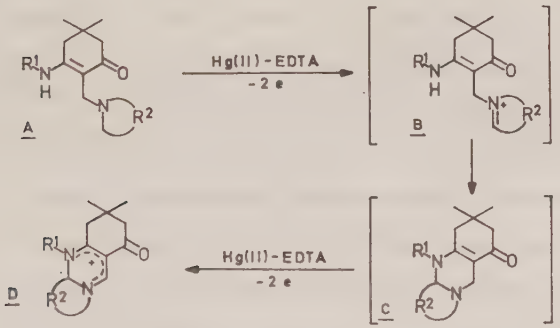


26

Das heißt, die chemischen Verschiebungen der beiden Methylgruppen unterscheiden sich maximal um $\Delta\delta$=0,1ppm. Die Allyl-Methylgruppe wird also nicht durch einen von der Carbonylgruppe induzierten Anisotropieeffekt nach tiefem Feld verschoben und muß somit transständig zur CO-Gruppe angeordnet sein.

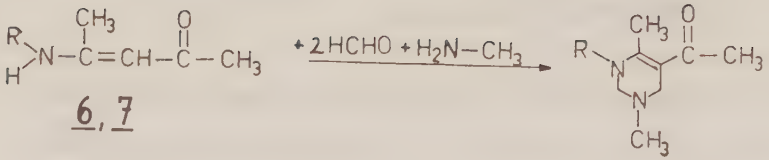
2.1.2.1. Darstellung cyclischer Mannichbasen vom Tetrahydropyrimidin-Typ

Nach dem Scheitern der Versuche zweifach aminomethylierte offenkettige Mannichbasen aus N-sekundären Enaminoketonen darzustellen, wurde die Möglichkeit untersucht, eine N-Aminoalkylierung über eine cyclische Mannichbase zu erreichen.



Einen Hinweis darauf, daß eine vinyloge sekundäre Carbonsäureamidfunktion durchaus als NH-acide Komponente bei der Aminomethylierung reagieren kann, lieferte die Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat-Dehydrierung von Dimedon-Mannichbasen (A). Hierbei entstanden hydrolysestabile vinyloge quartäre Amidiniumsalze (D)[28].

28) H.Möhrle und J.Herbke, Monatsh.Chem. 111, 627 (1980).



6, 7

24, 25

24: R = CH_3

25: R =

Die N-sekundären Enaminoketone 6 und 7 wurden mit einer äquimolaren Menge primärem Amin und der doppelten Menge Formaldehyd in ethanolischer Lösung versetzt.
Da sich die Gemische stark erwärmten und intensiv rot färbten, wurden die Ansätze unter Eiskühlung bereitet.
Nach dem Einengen und azeotropen Entfernen des Wassers mittels Benzol resultierten rotbraune Öle, die über die Pikrate gereinigt wurden. Dabei bildete sich, wie die Elementaranalysen ergaben, beim N-Methylderivat 24 ein Doppelpikrat und bei der N-Phenylverbindung 25 nur ein einfaches Pikrat. Der Grund hierfür dürfte in der schwachen Basizität des Anilin-Stickstoffs liegen.
Nach dem Freisetzen der Basen mit NaOH/Ether kristallisierte 24 aus während 25 ölig blieb. Beide Mannichbasen waren sehr instabil. So zerflossen die Kristalle rasch und das Öl färbte sich nach kurzer Zeit tiefrot.
Die cyclisierende Aminomethylierung der Enaminoketone 6 und 7 zu Tetrahydropyrimidinen ist nur über die E-Form

möglich. Da bei 6 und 7 aber spektroskopisch nur die Z-Form erkennbar war, muß während der Cyclisierung ein Übergang von der Z- in die E-Konfiguration stattgefunden haben, oder die E-Form ist von Anfang an in geringem Maße vorhanden, liegt aber unter der Nachweisgrenze der Kernresonanzmethode und wird dann im Verlauf der Reaktion nachgebildet.

Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

Die Zuordnung der Protonensignale der Tetrahydropyrimidine sei am Beispiel des Spektrums von 24 in CD_2Cl_2 erläutert.

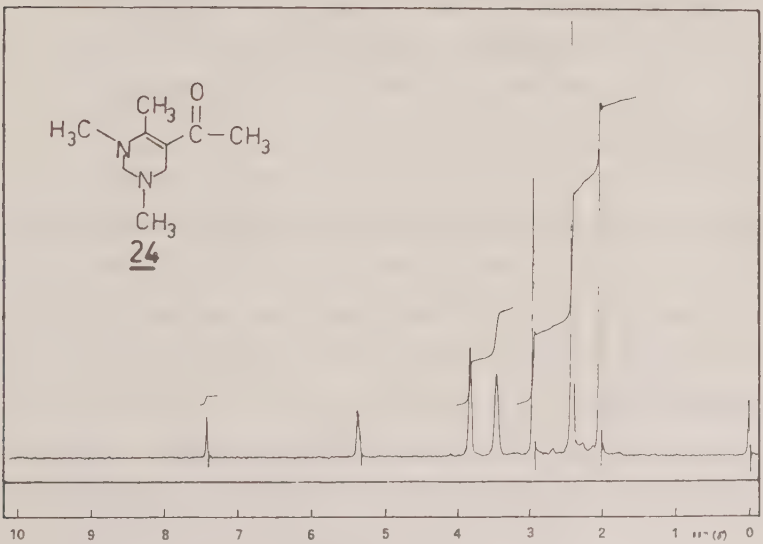


Abbildung 3: ^{1}H-NMR-Spektrum von 24 in CD_2Cl_2

Die Protonen der Aminal-Methylengruppe erscheinen als Singulett bei δ=3,83ppm. Dies und das Fehlen des austauschbaren Signals eines NH-Protons deuten klar auf das Vorliegen der postulierten cyclischen Struktur hin.
Die "vinyloge Aminal-Methylengruppe" tritt bei δ=3,47ppm in Resonanz. Die vier Methylgruppen des Moleküls können folgendermaßen zugeordnet werden: δ=2,95ppm N-Methylgruppe (aus dem Enaminon stammend); δ=2,40ppm N-Methylgruppe (aus dem Methylamin stammend) und Allyl-Methylgruppe; δ= 2,04ppm Keton-Methylgruppe.
Vergleicht man diese Daten mit denen der offenkettigen Mannichbasen 6-23, so fällt auf, daß sich bei 24 die Resonanzlagen von Allyl-Methylgruppe und Methylketon-Protonen um $\Delta\delta$=0,37ppm unterscheiden, während bei den offenen Verbindungen 6-23 durchgehend nur eine Differenz von ca. 0,1ppm in der chemischen Verschiebung dieser beiden Methylgruppen zu verzeichnen ist.
Dies rührt daher, daß im cyclischen "E-fixierten" Produkt 24 die Carbonylgruppe einen Anisotropieeffekt auf die benachbarten Methylprotonen ausübt und sie dadurch entschirmt, während in den offenen Mannichbasen, die in der Z-Form vorliegen, eine solche Beeinflussung nicht eintreten kann.

b) IR-Spektroskopie

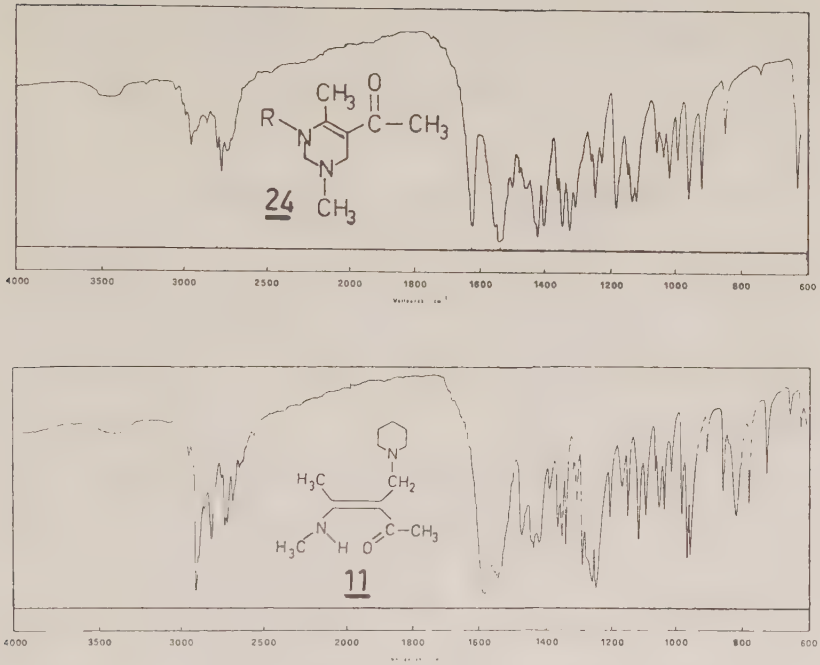


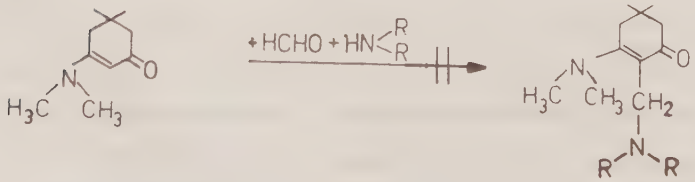
Abbildung 4: IR-Spektren von 24 und 11 in KBr

War bei den N-primären Mannichbasen eine konfigurative Zuordnung mittels IR-Spektren wegen der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit den Spektren einer zweiten Species nicht möglich, so kann man die IR-Spektren der N-sekundären Aminopentenon-Mannichbasen mit denen der "E-fixierten" Tetrahydropyrimidine vergleichen.

Die cyclischen Derivate 24 und 25 zeigen im Carbonyl-Olefin-Bereich für die gekoppelten Schwingungen[29] Banden bei 1620 bzw. 1630 cm^{-1}, wogegen die offenkettigen Aminomethylierungsprodukte 6-23 nur Banden bei 1580-1600 cm^{-1} aufweisen (s.Abb.4). Dies erhärtet die Zuordnung von 6-23 zur Z-Form.

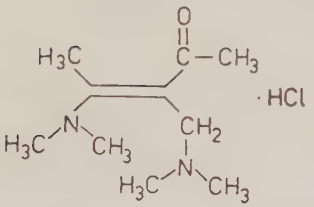
2.1.3. Die tertiäre Aminogruppe als push Funktion

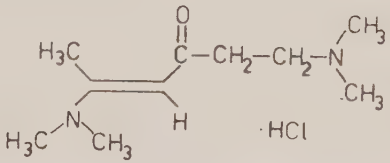
Eine gleichartige Aminomethylierung von 4-Dimethylamino-3-penten-2-on (26), hergestellt durch Umsetzen von 2,4-Pentandion mit Dimethylamin[14], erschien von vorneherein unwahrscheinlich.
Entsprechende N-tertiäre Dimedon-Enamine hatten nämlich mit Formaldehyd und sekundären Aminen nur in Ausnahmefällen und dann mit äußerst schlechter Ausbeute eine Reaktion gegeben [6].

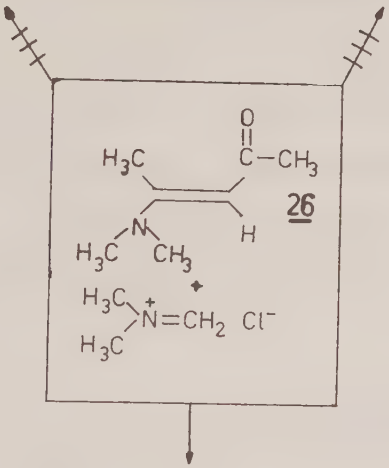


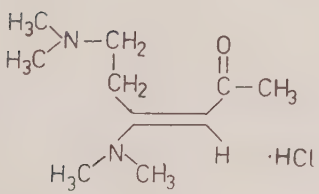
29) J.Dabrowski und U.Dabrowska, Chem.Ber. 101, 3392 (1968).

Tatsächlich war nach dem Behandeln von 26 mit wäßriger Formaldehydlösung und verschiedenen sekundären Aminen keine Umsetzung zu erkennen. Erst der Einsatz von N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid[12)13)] erbrachte das farblose, kristalline Reaktionsprodukt 27 als Hydrochlorid.









27

Zur Durchführung der Mannichreaktion wurde N,N-Dimethylmethyleniminuiumchlorid in wasserfreiem Acetonitril suspendiert und mit der entsprechenden Menge in Acetonitril gelösten Dimethylaminopentenons 26 versetzt. Im Verlauf der Reaktion löste sich das Reagens auf, und das aminomethylierte Produkt kristallisierte spontan in Form des Hydrochlorids aus.
Die Ausbeute betrug etwa 40% d.Th. Das Hydrochlorid ließ sich gut aus Methanol/Ether umkristallisieren und war auch über Wochen stabil. Die freigesetzte Mannichbase hingegenzunächst ein gelbes Öl- färbte sich schon nach kurzer Zeit intensiv rot.
Der Vorteil der Aminomethylierung mit Methylen-Iminium-Salzen gegenüber der konventionellen Methode liegt in der Durchführung im aprotischen Milieu. Hydrolyseempfindliche Mannichbasen werden so vor der Zersetzung bewahrt.
Außerdem erlaubt diese Methode kurze Umsetzungszeiten, gute Reproduzierbarkeit und sogar Substitution an sterisch gehinderten Positionen.

Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

Die Auswertung des Spektrums von 27 in $CDCl_3$ brachte ein überraschendes Ergebnis.

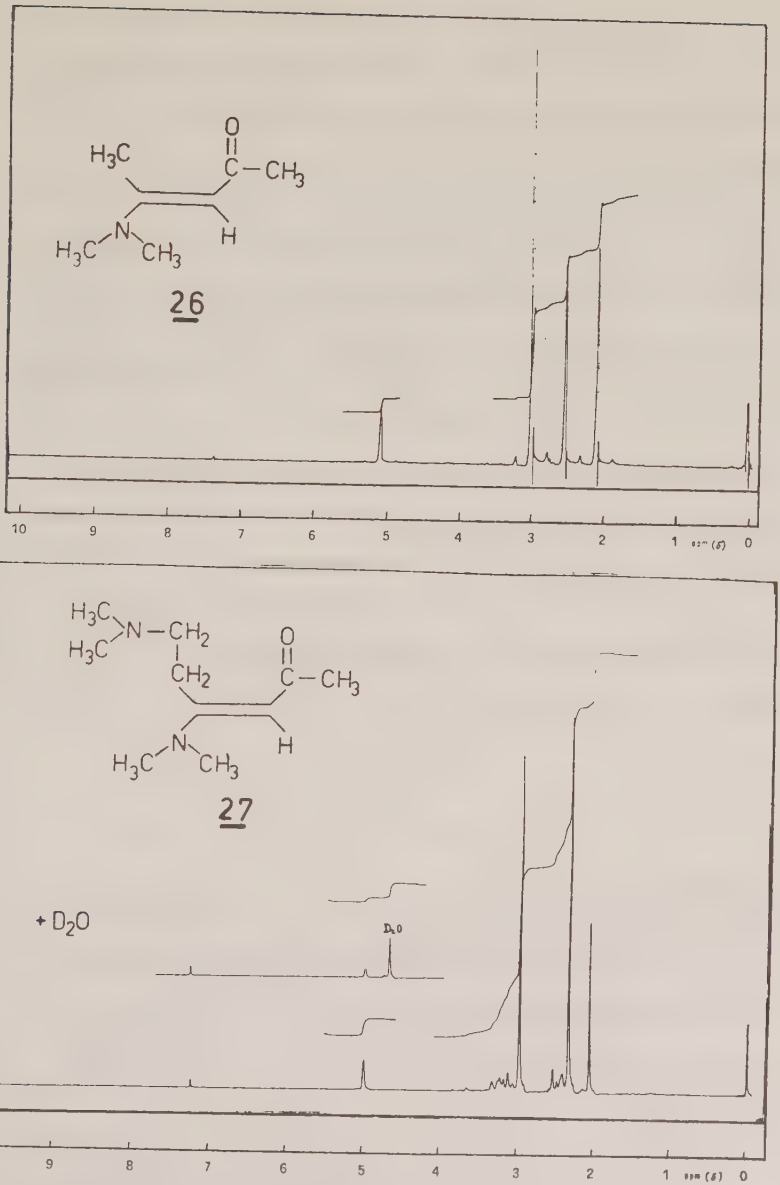


Abbildung 5: ^{1}H-NMR-Spektren von 26 und 27 in $CDCl_3$

Ein bei δ=5,01ppm auftretendes Signal kann nur vom zur Carbonylgruppe α-ständigen olefinischen Proton herrühren. Eine Substitution an dieser Stelle hatte also nicht stattgefunden.

Dagegen deuten das Fehlen des Signals der Allyl-Methylgruppe, das in der Ausgangsverbindung 26 bei δ=2,52ppm auftritt, und das Hinzukommen der Multipletts zweier miteinander koppelnder Methylengruppen bei δ=3,33-3,04 bzw. δ=2,55-2,39ppm klar auf den Angriff an dieser Methylgruppe hin.

Da der Übergang einer Allyl-Methylgruppe (in 26: δ=2,52 ppm) zu einer Allyl-Methylengruppe mit einer Tieffeldverschiebung der Protonensignale einhergehen muß, kann das Multiplett bei δ=3,2ppm der der Doppelbindung benachbarten Allyl-Methylengruppe zugeordnet werden.

Dagegen erscheint die dem Stickstoff benachbarte Methylengruppe (δ=2,55-2,39ppm) erwartungsgemäß nur wenig tiefer als die am gleichen N-Atom fixierten Methylgruppen, weil ein Anisotropieeinfluß der CO-Gruppe hier praktisch ausgeschlossen ist.

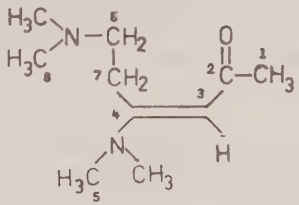
Die Protonen der Dimethylaminogruppe aus dem Enaminon treten wegen der Nachbarschaft zur Doppelbindung bei tieferem Feld (δ=2,98ppm) in Resonanz als die der ankondensierten Dimethylaminogruppe (δ=2,34ppm). Schließlich zeigen die Methylketon-Protonen eine chemische Verschiebung von δ=2,07ppm.

Die anhand des Basenspektrums von 27 getroffene Zuordnung der beiden Methylengruppen wird durch die Analyse des

$CDCl_3$-Spektrums des Hydrochlorids von 27 bestätigt. So erfährt die dem Stickstoff benachbarte Methylengruppe durch dessen Protonierung eine stärkere Tieffeldverschiebung gegenüber dem Basenspektrum (δ=3,18-3,01 gegenüber 2,55-2,39ppm) als die Allyl-Methylengruppe (δ=3,71-3,49 gegenüber 3,33-3,04ppm).

Wie bei der Ausgangsverbindung 26 läßt auch das Spektrum von 27 nur eine Species erkennen, wobei mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls die E-Konfiguration vorliegt. Die Signale von $CO-CH_3$-Gruppe und Enamin-Dimethylaminogruppe erscheinen in 26 und in 27 praktisch bei unverändertem Feld, was bei verschiedenen Konfigurationen nicht der Fall sein könnte.

b) ^{13}C-NMR



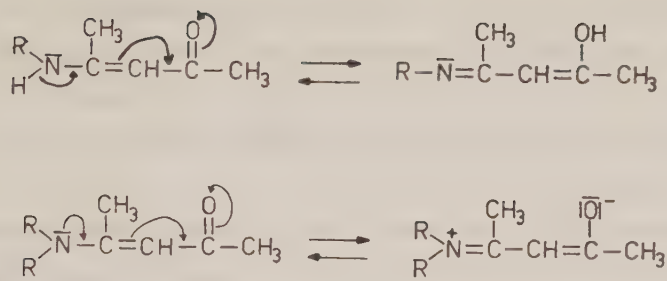
Ist die Zuordnung der Konfiguration von 27 anhand der ^{13}C-Spektroskopie nicht möglich, so läßt sich doch durch Vergleich der Spektren von Base und Hydrochlorid eine eindeutige Zuordnung der Dimethylamino- und Methylengruppen treffen*).

*) Die Bezifferung der C-Atome dient hier und auch später einer einfacheren Analyse der Spektren und muß nicht mit geltenden Nomenklaturregeln übereinstimmen.

Daß es sich bei den Signalen bei δ=39,35 bzw. 39,60ppm in Basen- und Hydrochloridspektrum (Lösungsmittel: DMSO-d_6) um die Dimethylaminogruppen des vinylogen Amids handelt, geht allein schon aus der Tatsache hervor, daß sie nur minimal gegeneinander verschoben sind.
Die C^8-Atome der im Hydrochlorid protonierten basischen Dimethylaminogruppe dagegen erfahren gegenüber der unprotonierten Form eine Hochfeldverschiebung von Δδ=2,63ppm (δ=41,80 bzw. 44,43ppm).
In Analogie dazu wird das C^6-Atom der dem protonierten Stickstoff benachbarten Methylengruppe im Vergleich zur freien Base ebenfalls zu hohem Feld verschoben (δ=53,75 bzw. 56,56ppm).
Erstaunlicherweise erscheinen die Signale der Allyl-Methylengruppe in Salz und Base bei höherem Feld als die CO-$\underline{CH}_3$-gruppe.

Diskussion des Reaktionsmechanismus

Erstmalig fand also die Aminomethylierung nicht an dem zur Carbonylgruppe α-ständigen C-Atom des push pull Alkens statt, sondern an der Allyl-Methylgruppe.
Der Grund hierfür könnte in der mangelnden Stabilisierungsmöglichkeit des N-tertiären Enaminoketons 26, wegen des fehlenden NH-Protons liegen.



N-sekundäre Enaminoketone bilden nämlich eine Keto-Enol-Tautomerie aus, wobei allerdings die Ketoform gegenüber der Enolform um den Faktor 10^8 begünstigt ist[30]. Dabei sind aber beide Formen, Enamin oder Enol, für eine Aminomethylierung günstig.

Für die N-disubstituierten Enaminoketone bleibt lediglich die Möglichkeit polare, zwitterionische Formen auszubilden. Die Aminomethylierung erfolgt dann aber aufgrund mangelnder anderer Stabilisierungsmöglichkeiten an der Methylgruppe, die entweder in Vinylogie-Beziehung zum Keton steht oder durch eine heteroanaloge Carbonylgruppe aktiviert ist.

30) J.V.Greenhill, Chem.Soc.Rev. 6, 277 (1977).

Zusammenfassend kann man sagen, daß 4-Aminopentenone mit primärer und sekundärer Aminogruppe bei der Aminomethylierung nicht dem Vinylogieprinzip folgend am Stickstoff, sondern dem Push-pull-Konzept der Alkene entsprechend am Enamin-C reagieren.

Beim 4-Aminopentenon mit tertiärer Aminogruppe tritt keine analoge Umsetzung ein, vielmehr reagiert die Verbindung als vinyloges Keton und wird mit Iminiumsalzen an der Allyl-Methylgruppe substituiert.

Eine doppelte Aminomethylierung zu offenkettigen Bis-Mannichbasen war in keinem Fall möglich. Dagegen gelang der Einbezug des NH-Protons bei der Bildung cyclischer Mannichbasen aus N-sekundären Enaminoketonen, primärem Amin und der doppelten Menge Formaldehyd.

Alle Mannichbasen traten selbst in Lösung jeweils nur in einer Species auf. Waren intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen CO- und NH-Funktion möglich, trat ausschließlich die Z-Form auf. Bei den N-tertiären Verbindungen war nur die E-Konfiguration nachweisbar.

2.2. 4-Aminobutenon-Verbindungen als H-acide Komponenten bei der Aminomethylierung (disubstituierte Ethene)

Nachdem wir zeigen konnten, daß vinyloge Säureamide vom 4-Aminopentenon-Typ bei der Aminomethylierung entgegen dem Vinylogieprinzip am Olefin-C-Atom und nicht am Stickstoff angegriffen wurden, erhob sich die Frage, wie sich 4-Aminobutenone verhalten würden. Diese Verbindungen, bei denen die Doppelbindung nicht weiter substituiert ist, sind nicht ohne weiteres als offenkettige Analoge der entsprechenden Dimedon-Enamine zu betrachten und könnten als "reinere" vinyloge Carbonsäureamide vielleicht eher am Stickstoff aminomethyliert werden.

2.2.1. Die primäre Aminogruppe als push Funktion

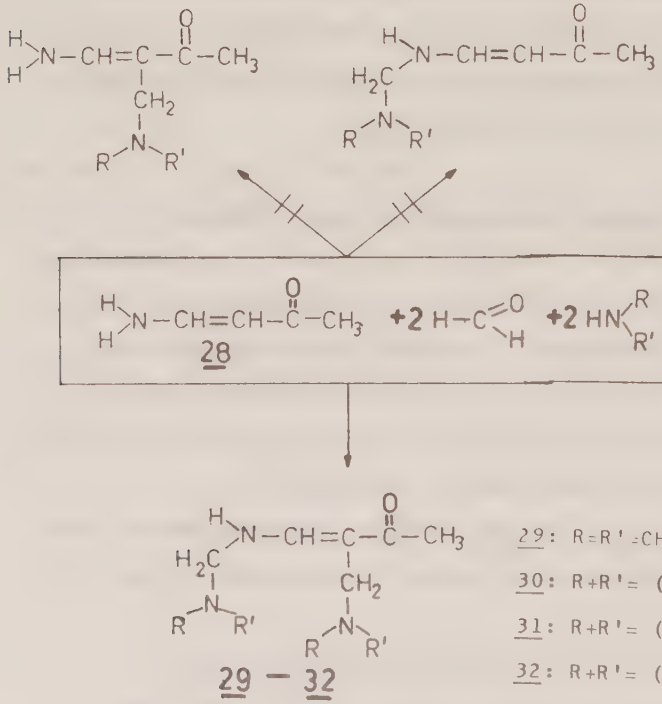
Die Darstellung von 4-Amino-3-buten-2-on (28) nach der Vorschrift von Benary[31] aus Natrium-Formylaceton und Ammoniumchlorid gelang nicht, da das Gemisch stark verharzte. Erst durch Einleiten von Ammoniakgas in 4-Methoxy-3-buten-2-on war das Produkt zugänglich[32].
Allerdings ist das auf diese Weise gewonnene Produkt immer mit einer geringen Menge eines 3,4-disubstituierten

31) E.Benary, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 63, 1573 (1930).
32) F.Micheel und H.Dralle, Justus Liebigs Ann.Chem. 670, 57 (1963).

Pyridins verunreinigt, das durch Selbstkondensation entsteht[33].

Darstellung der 4-Aminobutenon-Mannichbasen

Nach dem Behandeln einer ethanolischen Lösung von 28 mit wäßriger Formaldehydlösung und verschiedenen sekundären Aminen resultierten nach dem Einengen und azeotropen Entfernen des Wassers die gelben, öligen Mannichbasen 29-32.



33) G.Dudek und G.Volpp, J.Am.Chem.Soc. 85, 2697 (1963).

Die Öle wurden mit Ausnahme des Piperidinderivats, bei dem eine Perchloratbildung möglich war, über die Pikrate gereinigt. Danach kristallisierten Piperidin- und Hexamethylenimin-Mannichbasen 31 und 32 direkt aus, während 29 und 30 ölig blieben. Die Umsetzung von 28 mit Morpholin gelang nicht. Die kristallinen Basen waren nach dem Umkristallisieren äußerst stabil. Die Öle färbten sich bald dunkel und wurden daher in Form ihrer beständigen Pikrate aufbewahrt.

Spektroskopische Untersuchungen der von 28 abgeleiteten Mannichbasen

Massenspektren, Elementaranalysen und NMR-Spektren schlossen aus, daß es sich bei den Verbindungen 29-32 um am Stickstoff oder am Enamin-C-Atom einfach aminomethylierte Mannichbasen handelte. Vielmehr war es erstmals gelungen, zweifach aminomethylierte offenkettige Bis-Mannichbasen zu erhalten.
Überraschenderweise schlug der Versuch cyclische Tetrahydropyrimidin-Mannichbasen herzustellen trotz der erwiesenen NH-Acidität von 28 fehl. Auch die Einführung nur eines Aminomethylrestes konnte nicht erreicht werden.

^{1}H-NMR-Spektroskopie

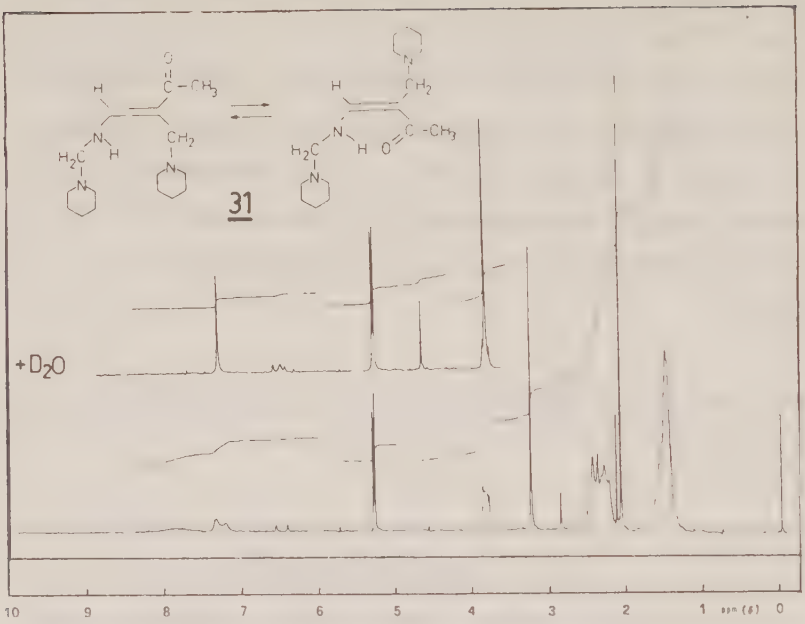


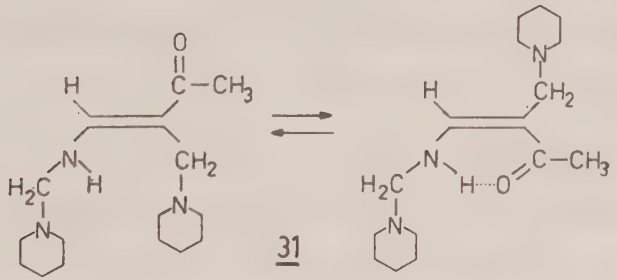
Abbildung 6: ^{1}H-NMR-Spektrum von 31 in CD_2Cl_2

Das Spektrum von 31 (s.Abb.6) zeigt nur noch ein austauschbares NH-Proton bei δ=7,8ppm (Z-Form) bzw. 7,36ppm (E-Form). Dies ist ein eindeutiges Indiz für eine N-Substitution. Das Fehlen des der Carbonylgruppe benachbarten Alken-Wasserstoffatoms (bei 28: δ≈5ppm) deutet an, daß auch an dieser Stelle aminomethyliert worden sein mußte. Während E- und Z-Form der Aminal-Methylengruppe kaum differenziert sind und infolge Kopplung mit dem NH-Proton als Multiplett bei δ=3,87 auftauchen, zeigen die Signale

der "vinylogen Aminal-Methylengruppe" einen deutlichen Unterschied in der chemischen Verschiebung (E-Form: δ= 3,27ppm bzw.Z-Form: δ=2,89ppm).

Schließlich verdeutlicht die Integration der breiten Signale bei δ=2,51-2,25ppm und δ=1,71-1,42ppm, daß zwei Piperidinreste im Molekül vorhanden sein müssen.

Unabhängig vom Lösungsmittel zeigen die Spektren der Verbindungen 29-32, daß in allen Fällen Isomerengemische vorliegen.



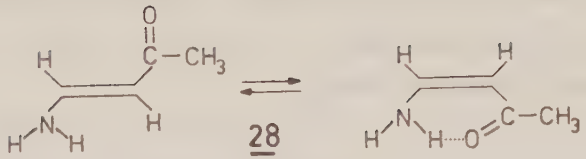
31

E-Form Z-Form

Das Ausmaß der Isomerisierung hängt dabei von der Art des Lösungsmittels ab, und gleichzeitig kann beobachtet werden, daß die Einstellung des Gleichgewichts zum Teil relativ langsam erfolgt.

In $CDCl_3$ gelöst dominiert bei der Ausgangsverbindung 28 die Z-Form zu 90%[34].

34) L.Kozerski und J.Dabrowski, Org.Magn.Reson. 5, 459 (1973).



28

E-Form Z-Form

Die Kopplungskonstante für die Vinylprotonen beträgt beim Hauptanteil J=7,5Hz. Dies deutet klar auf cis-ständige Protonen (Z-Form) hin. Allerdings gestaltet sich die Bestimmung der Kopplungskonstanten der Vinylprotonen sehr kompliziert, da im 4-Aminobutenon ein ABXY-System vorliegt[33].

Bei den Bis-Mannichbasen 29-32 liegen die Verhältnisse genau umgekehrt, d. h. die E-Form überwiegt nach Einstellung des Gleichgewichts unabhängig vom Lösungsmittel. So erscheint das Signal des Vinylprotons für das dominierende E-Isomer bei Verbindung 31 in CD_2Cl_2 (s.Abb.6) bei tieferem Feld (δ=7,36ppm) als das des geringeren Z-Anteils (δ=6,56ppm). Ursache hierfür ist der Anisotropieeffekt, den die Carbonylgruppe in der E-Form auf das Vinylproton ausübt.

Umgekehrt tritt der geringere Z-Anteil des NH-Protons bei tieferem Feld in Resonanz als der E-Anteil. Die Wasserstoffbrückenbindungen führen dabei zu einer Entschirmung des Protons und damit zu einer Tieffeldverschiebung.

b) ^{13}C-NMR-Spektroskopie

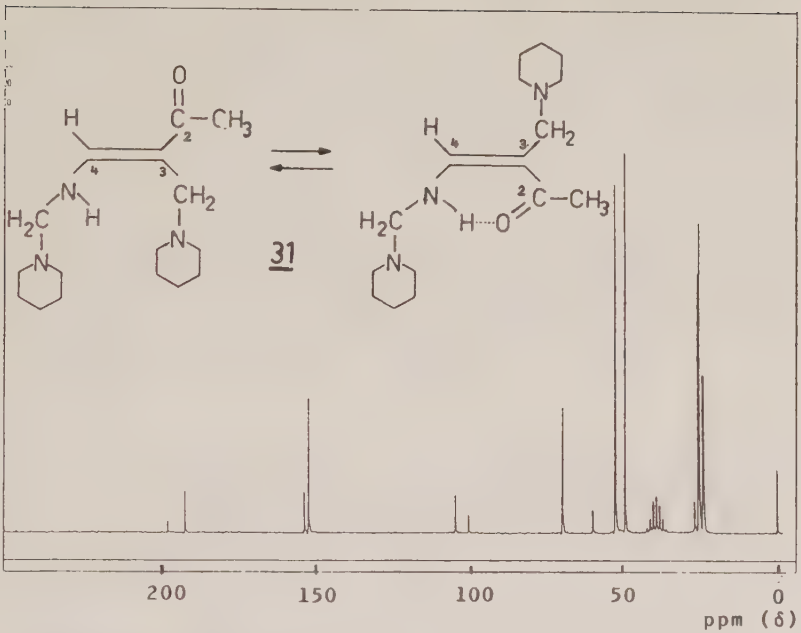
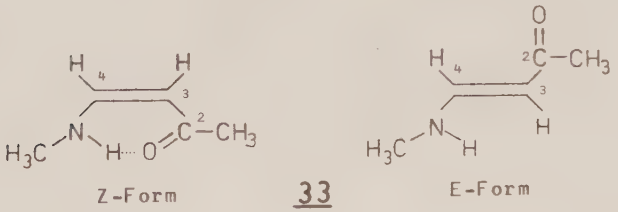


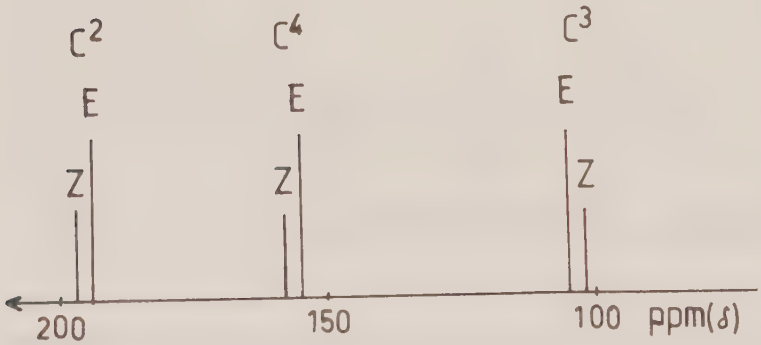
Abbildung 7: ^{13}C-NMR-Spektrum von 31 in DMSO-d_6 (nach 24h)

Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 31 in DMSO-d_6 läßt bei sofortiger Messung nur ein Isomer erkennen. Wiederholt man die Messung nach 24 Stunden, sind deutlich die neu hinzugekommenen Signale einer zweiten Species zu erkennen.
Die konfigurative Zuordnung der Signale gelang durch Vergleich mit ^{13}C-NMR Daten, die Kozerski und Dabrowski bei der Untersuchung mehrerer Aminobutenone ermittelten[34].
Als besonders charakteristisch für die jeweiligen Isomere

erweisen sich die Kohlenstoffatome 2, 3 und 4. Diese zeigen nach Kozerski[34] im ^{13}C-NMR-Spektrum von 4-Methylaminobutenon (33) bei einem Anteil von 70% für das E-Isomer folgendes Bild (unverdünnte Lösung).



33



Die chemischen Verschiebungen der C-Atome 2 und 4 der dominierenden E-Form liegen bei höherem Feld als in der Z-Form, wo die stärkere Entschirmung auf die Wasserstoffbrücke zurückzuführen ist. Beim C-Atom 3 dagegen sind die Verhältnisse genau umgekehrt.

Vergleicht man die Daten der Bis-Mannichbase 31 mit denen von 33, so ergibt sich für die C-Atome 2, 3 und 4 das gleiche Muster (vgl. nachfolgende Tabelle).
So kann auch bei 31 der dominierenden Species die E-Konfiguration zugeschrieben werden, während der schwächer populierte Anteil vom Z-Isomer herrührt.

Gegenüberstellung der ^{13}C-NMR-Daten von 4-Methylamino-3-buten-2-on (33), (unverdünnte Lösung[34]) , und der Bis-Mannichbase 31, gemessen in DMSO-d_6.

	C^2		C^3		C^4	
	33	31	33	31	33	31
dominierende Species E-Form	196,40	192,29	97,00	105,09	152,20	152,43
schwächer populierte Species Z-Form	197,50	197,78	94,00	100,94	155,50	153,81

Durch die Analogie zu den Ergebnissen von Kozerski und die Übereinstimmung mit den aus der ^1H-NMR-Spektroskopie gewonnenen Erkenntnissen ist die konfigurative Zuordnung der Bis-Mannichbasen 29-32 gesichert.

c) Massenspektroskopie

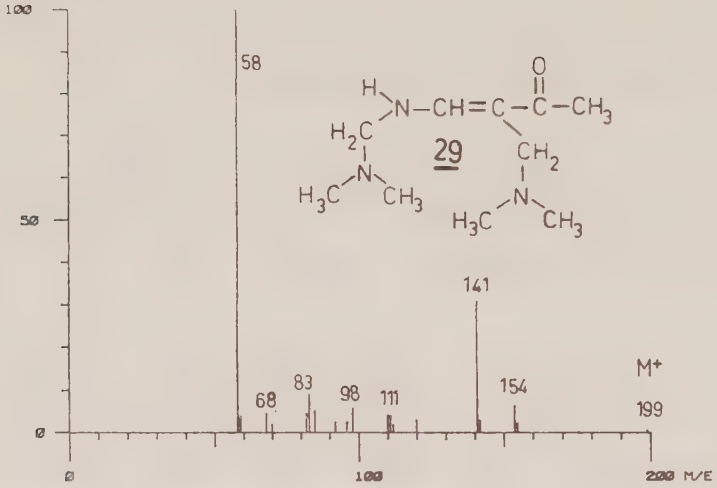
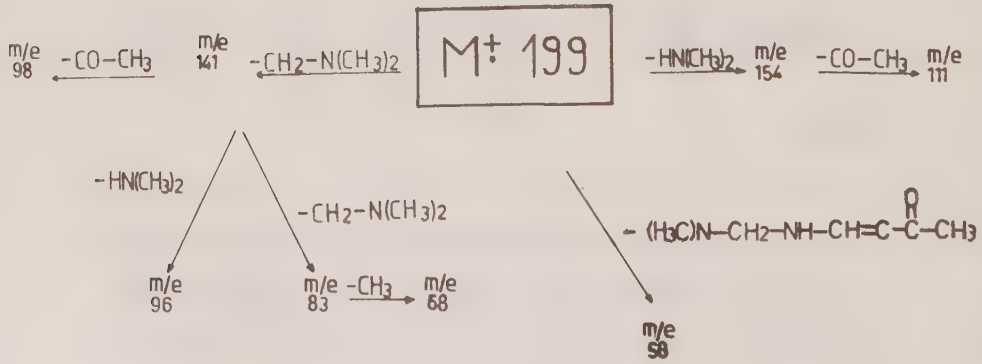


Abbildung 8: Massenspektrum von 29



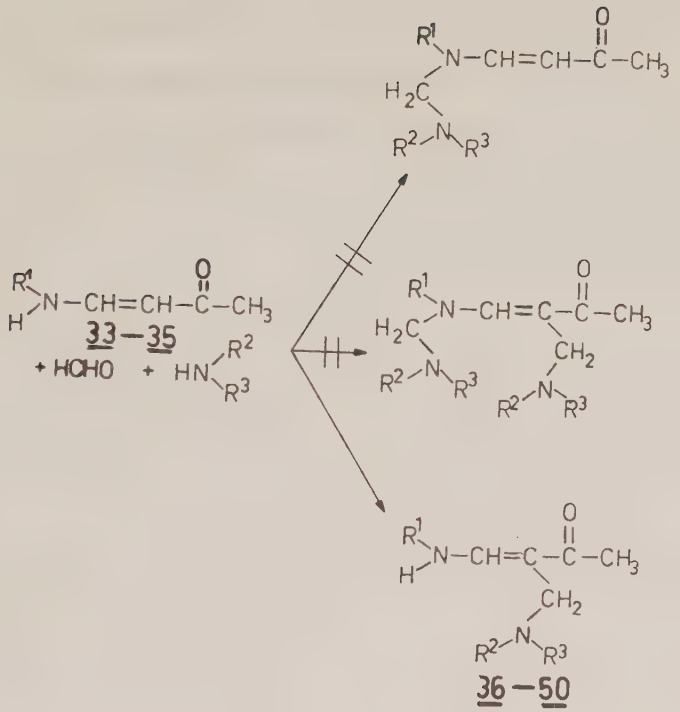
Trotz der meist fehlenden Molekülpeaks (M^+ war lediglich bei 29 vorhanden) bestätigen die Massenspektren die angenommenen Strukturen der Bis-Mannichbasen. Von beherrschender Intensität sind jeweils die "Aminomethyl-Fragmente". Charakteristisch für die Substanzklasse ist der Fragmentierungsschritt einer einfachen Amineliminierung zu einer doppelt ungesättigten Verbindung. Dieses Bruchstück stellt außer bei 29 jeweils den Peak der höchsten Massenzahl.

2.2.2. Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion

Die N-sekundären Enaminoketone 4-Methylamino-3-buten-2-on (33), 4-Anilino-3-buten-2-on (34) und 4-Benzylamino-3-buten-2-on (35) wurden nach einer Vorschrift von Benary[31] bzw. analog dazu dargestellt. Dazu wurden Natrium-Formylaceton und das jeweilige Amin-Hydrochlorid in Ethanol suspendiert und mehrere Stunden gerührt. Nach der Vakuumdestillation resultierten 33 und 35 als gelbe Öle, während 34 kristallin war.

Darstellung der von 33-35 abgeleiteten Mannichbasen

Die Umsetzung von 33, 34 und 35 mit verschiedenen sekundären Aminen und wäßriger Formaldehydlösung führte nach dem Einengen und azeotropen Entfernen des Wassers zu zunächst hellgelben Ölen, von denen die Anilinderivate nach kurzer Zeit direkt auskristallisierten. Die Methylamin- und Benzylaminderivate blieben auch nach der Reinigung über die Pikrate ölig.
Die farblosen kristallinen Verbindungen waren relativ stabil-erst nach mehreren Wochen färbten sie sich gelb-, während die Öle rasch dunkel wurden und nur in Form ihrer Pikrate über längere Zeit beständig waren.



R^1	$R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$			O	
CH_3	36	37	38	39	40
	41	42	43	44	45
CH_2-	46	47	48	49	50

Die Differenz in der Basizität der Amidstickstoffe in den Ausgangsenaminonen 33-35 wirkten sich hier nicht wie bei den Aminopentenonderivaten entscheidend auf Ausbeuten und Stabilität der Mannichbasen aus. Die Ausbeuten lagen generell bei etwa 60%.

Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

Die Analyse der Spektren zeigt, daß nicht etwa, wie von den Ergebnissen der Aminomethylierung des Aminobutenons 28 her zu erwarten war, erneut Bis-Mannichbasen entstanden, sondern einfache, am zur Carbonylgruppe α-ständigen olefinischen C-Atom aminomethylierte Verbindungen.

Abbildung 9: ^{1}H-NMR-Spektrum von 38 in CD_2Cl_2

Das austauschbare NH-Proton ist in allen Fällen nachweisbar. Das Fehlen des in den Ausgangsverbindungen bei $\delta \approx 5$ppm erscheinenden Signals für das α-ständige Vinylproton zeigt klar den Substitutionsort an.
Sowohl die Enaminoketone 33-35 als auch sämtliche Mannichbasen 36-50 liegen in Lösung als Isomerengemische vor[35].

Z-Form E-Form

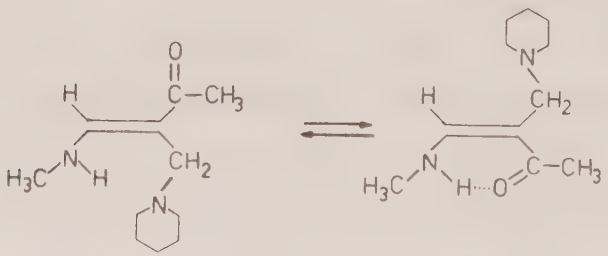
Die cis-trans Isomerie von 4-Methylamino-3-buten-2-on (33) und 4-Benzylamino-3-buten-2-on (35) wurde von Dudek und Volpp eingehend untersucht[33].
Als Parameter zur Bestimmung der Konfiguration dienten ihnen die Kopplungskonstanten der Vinylprotonen und die chemischen Verschiebungen des NH-Protons.
So dominierte im Spektrum von 33 in $CDCl_3$ die Z-Form gegenüber der E-Form im Verhältnis von ca. 85:15. Unverdünnt gemessen dagegen hatte die E-Form einen Anteil von ca. 90%. Vertauschte man den Methylsubstituenten am Stickstoff gegen eine Benzylgruppe bei 35, so nahm die Stabilität der chelatisierten Z-Form noch zu (ca. 95%).

35) H.Möhrle und H.W.Reinhardt, Arch.Pharm. (Weinheim) 314, 767 (1981).

Von uns durchgeführte Messungen bestätigen diese Beobachtungen.

Bei dem von Dudek nicht untersuchten 4-Anilino-3-buten-2-on (34) sind im $CDCl_3$-Spektrum quasi nur noch Signale der Z-Konfiguration zu sehen. Der Anteil an E-Isomer ist verschwindend klein. Umso erstaunlicher ist die Tatsache, daß die gleiche Substanz in DMSO-d_6 gelöst fast ausschließlich die E-Form bevorzugt (ca.90%).

Im Gegensatz zu den Ausgangsenaminonen, die je nach Stickstoffsubstitution und Lösungsmittel in der Verteilung der Isomere stark variieren, zeigen die davon abgeleiteten Mannichbasen sowohl in $CDCl_3$ als auch in DMSO-d_6 ein analoges Verhalten zueinander in Bezug auf die auftretenden Konfigurationen. Lediglich die Einstellung des Gleichgewichts erfolgt nicht bei allen Mannichbasen gleich schnell.



E-Form Z-Form

Im Vergleich zu den Aminopentenon-Mannichbasen, wo jeweils nur eine Species zu erkennen war, ist hier die Zuordnung durch das Vorliegen der Signale beider Isomere wesentlich erleichtert.

Entscheidende Parameter für die Konfigurationszuordnung sind die Resonanzlagen des NH-Protons (in der wasserstoffbrückengebundenen Z-Form bei tieferem Feld als in der E-Form) und des Vinylprotons (Tieffeldverschiebung durch Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe in der E-Form).

Die folgende Tabelle zeigt die Zuordnung der Piperidin-Mannichbasen 38, 43 und 48 anhand der chemischen Verschiebungen im ^{1}H-NMR-Spektrum bei verschiedenen Lösungsmitteln.

Verb.	Lösgs-mittel	E : Z	-N-H		-CH=		$-CH_2-$		$-CH_3$	
			E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
38	CD_2Cl_2	65:35	7,25	9,5	7,34	6,55	3,26	2,87	2,09	2,12
38	DMSO-d_6	60:40	7,5	9,6	7,5	6,7	3,13	2,87	2,05	2,05
43	$CDCl_3$	80:20*	10,0	11,8	7,92	über-la-gert	3,47	3,06	2,28	2,33
43	DMSO-d_6	85:15*	10,3	11,6	8,06	"	3,34	3,04	2,25	2,34
48	CD_2Cl_2	70:30	8,0	10,0	7,46	6,63	3,30	2,90	2,10	2,16
48	DMSO-d_6	65:35	7,67	9,8	7,70	6,85	3,17	2,88	2,05	2,05

* Bei den 4-Anilinobutenon-Mannichbasen 41-45 ist z. T.

bei sofortiger Messung nur das E-Isomer sichtbar. Durch weitere Messungen kann man dann sehr gut das stete Anwachsen der Z-Form bis zum Erreichen des Gleichgewichtszustands beobachten.

b) ^{13}C-NMR

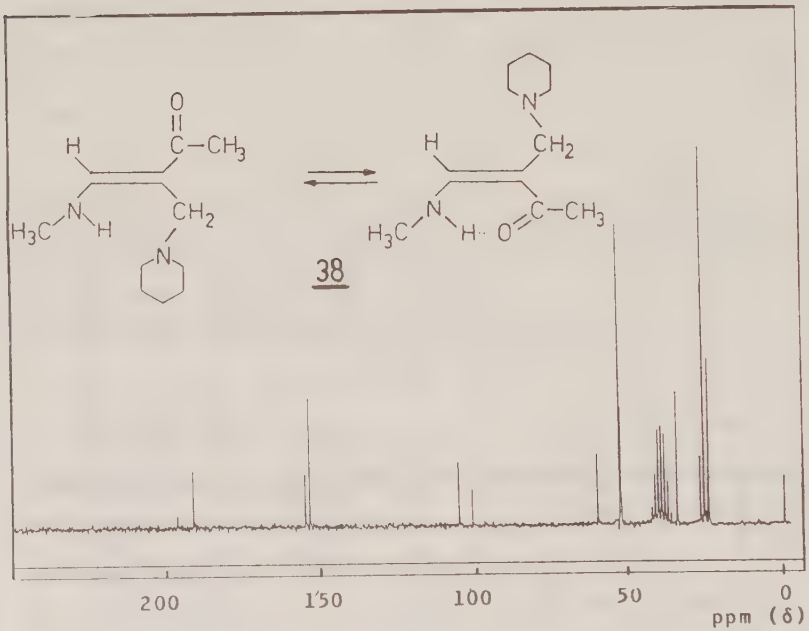


Abbildung 10: ^{13}C-NMR-Spektrum von 38 in DMSO-d_6

Die Auswertung der ^{13}C-NMR-Spektren einiger Aminobutenon-Mannichbasen bestätigt die aufgrund der ^{1}H-NMR-Spektroskopie getroffenen Zuordnungen.

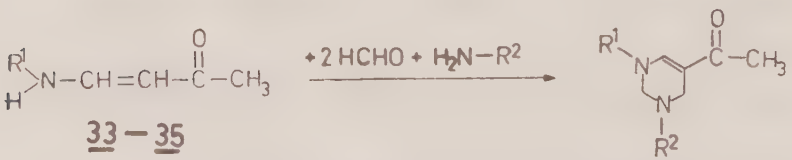
Deutlich ist auch hier eine dominierende und eine schwächer populierte Species zu erkennen (s.Abb.10).
Vergleicht man die chemischen Verschiebungen der isomeren Formen der C-Atome 2, 3 und 4 mit den von Kozerski[34] ermittelten Daten des Ausgangsenaminons 33 und mit den Ergebnissen unserer ^{13}C-NMR Untersuchungen der Bis-Mannichbase 31, so fällt auf, daß die Resonanzlagen jener C-Atome erneut das gleiche Muster ergeben und die E-Form als dominierende Species bestätigen (vgl.Muster S.48).
Die folgende Tabelle zeigt den Vergleich der chemischen Verschiebungen der C-Atome 2, 3 und 4 von 33 (Daten stammen von Kozerski), der Bis-Mannichbase 31, sowie der Methylamino-, Anilino- und Benzylaminobutenon-Mannichbasen 38, 41 und 48 (Struktur s.Tab.S.53).

	C^2		C^3		C^4	
	E	Z	E	Z	E	Z
33	196,40	197,50	97,00	94,00	152,20	155,50
31	192,29	197,70	105,13	101,01	152,38	153,81
38	191,66	196,74	105,11	100,87	153,67	155,17
41	194,68	200,59	110,95	106,29	142,98	143,98
48	192,06	197,51	105,73	101,55	152,58	153,82

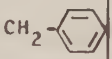
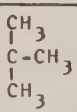
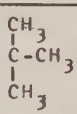
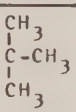
Die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren erfolgte mit Ausnahme von 33, das von Kozerski in unverdünnter Lösung aufgenommen wurde, mit DMSO-d_6 als Lösungsmittel.

2.2.2.1. Darstellung cyclischer Mannichbasen vom Tetrahydropyrimidin-Typ

Nachdem beim N-primären Aminopentenon 28 der Bereitschaft der NH-Gruppe eine Mannichreaktion einzugehen die Darstellung offenkettiger zweifach aminomethylierter Reaktionsprodukte folgte und andererseits die Gewinnung cyclischer Mannichbasen unter Einbezug der NH-Gruppe nicht möglich war, zeigten N-sekundäre Aminobutenone dagegen keine Tendenz zur Bildung von Bis-Mannichbasen. Überraschenderweise ergab die Umsetzung der N-sekundären Aminobutenone 33-35 mit zwei Molen Formaldehyd und einem Mol primärem Amin in ethanolischer Lösung cyclische Mannichbasen vom Tetrahydropyrimidin-Typ.



33 – 35 51 – 56

	51	52	53	54	55	56
R^1	CH_3	CH_3				
R^2	CH_3		CH_3		CH_3	

Nach dem Einengen und azeotropen Entfernen des Wassers aus den Ansätzen kristallisierten die tert.-Butylamin-Mannichbasen 54 und 56 nach einiger Zeit direkt aus, während 52 nach dem Reinigen über das Pikrat fest wurde. Die Methylaminderivate 51 und 53 blieben auch nach dem Freisetzen aus ihren stabilen Perchloraten ölig und färbten sich rasch dunkel. Bei 55 gelang weder Salzbildung noch eine vollständige Aufreinigung.

NMR-spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

Das Fehlen von NH- und α-Vinylprotonen sowie das Hinzukommen zweier Methylengruppen sichern analog zu den cyclischen Aminopentenon-Mannichbasen die postulierte Struktur.

Symptomatisch für die vorliegenden "E-fixierten" Produkte

sind die relativ tiefen Resonanzlagen (δ≈7,3ppm) der durch Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe entschirmten Methinprotonen.

b) ^{13}C-NMR

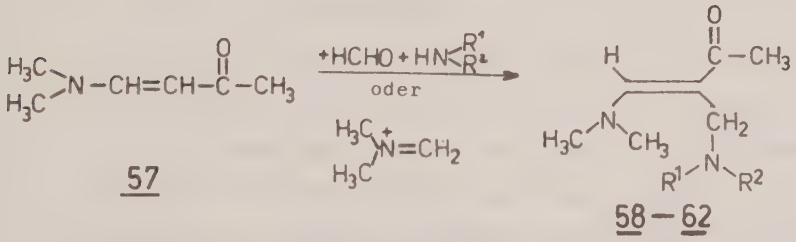
Der Vergleich der ^{13}C-NMR-Daten von 51 und 53 mit denen der offenkettigen Vertreter 38 und 41 verdeutlicht noch einmal die Richtigkeit der bisher getroffenen Zuordnungen. Passen doch die chemischen Verschiebungen der C-Atome 2, 3 und 4 der Heterocyclen recht exakt zu denen der E-Isomere der entsprechenden offenen Mannichbasen (vgl.nachf.Tab.).

	C^2		C^3		C^4	
	E	Z	E	Z	E	Z
51 (cycl.)	190,53	——	104,42	——	147,23	——
38 (offen)	191,66	196,74	105,11	100,87	153,67	155,17
53 (cycl.)	193,40	——	109,60	——	140,72	——
41 (offen)	194,68	200,59	110,95	106,29	142,98	143,98

Lösungsmittel: DMSO-d_6

2.2.3. Die tertiäre Aminogruppe als push Funktion

Nach den bisherigen Ergebnissen erschien eine erfolgreiche Aminomethylierung des N-tertiären 4-Dimethylamino-3-buten-2-ons (57) wegen des Fehlens eines in vinyloger β-Stellung befindlichen beweglichen Wasserstoffs nicht möglich. Zwar war am entsprechenden N-disubstituierten Aminopentenonderivat 26 eine Substitution gelungen, jedoch nicht am Vinyl-Kohlenstoffatom, sondern an der Allyl-Methylgruppe, die ja bei 57 nicht vorhanden ist.
Umso erstaunlicher war die Tatsache, daß sich 57 in ethanolischer Lösung sowohl konventionell mit Formaldehyd und sekundären Aminen, als auch mit Methylen-Iminium-Salzen zu Mannichbasen umsetzen ließ.



Nach einstündigem Rühren unter Eiskühlung (bei Raumtemperatur ergab sich eine intensive Rotfärbung des Gemisches), Einengen und Entfernen des Wassers resultierten gelbe Öle, die sich rasch dunkel färbten. Nach dem Reinigen über stabile Perchlorate zersetzten sich die dann kristallinen

Mannichbasen 58-62 sehr schnell.

Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

In den Spektren der Reaktionsprodukte 58-62 fehlt jeweils das Signal des zur Carbonylgruppe α-ständigen Vinylprotons, das in der Ausgangsverbindung 57 bei δ=5,1ppm auftritt. Die Substitution erfolgte also auch hier am β-Enamin-C gemäß der Aminomethylierung von push pull Alkenen.
Nach Dabrowski[16)36)] kommen Aminobutenone mit tertiärer Aminogruppe nur in der E-Konfiguration vor. Die Kopplungskonstante von J=14Hz für die beiden Ethylenprotonen im $CDCl_3$-Spektrum von 57 deutet auf eine trans-Kopplung hin und bestätigt Dabrowskis These.
Auch die von 57 abgeleiteten Mannichbasen 58-62 zeigen keinerlei Isomerisierungen.
Da die stabilisierende Wirkung intramolekularer Wasserstoffbrücken wegfällt, ist ein Auftreten der Z-Form wenig wahrscheinlich. Tatsächlich läßt auch die tiefe Lage der Vinylprotonen auf einen Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe und damit das Vorliegen der E-Form schließen.

b) ^{13}C-NMR

Da die Resonanzlagen der C-Atome 2, 3 und 4 der Piperidin-Mannichbase 60 denen der E-Form der N-sekundären

36) J.Dabrowski und K.Kamienska-Trela, Spektrochim.Acta (London) 22, 211 (1966).

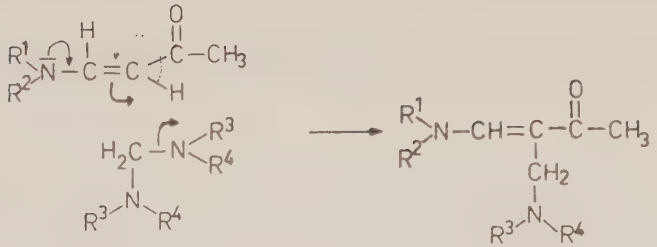
Piperidinverbindung 38 nahezu entsprechen, läßt auch die ^{13}C-NMR-Spektroskopie keinen Zweifel an der durch ^{1}H-NMR Studien getroffenen Zuordnung.

	C^2		C^3		C^4	
	E	Z	E	Z	E	Z
60	193,66	——	105,44	——	153,79	——
38	191,66	196,74	105,11	100,87	153,67	155,17

Lösungsmittel: DMSO-d_6

Diskussion des Reaktionsmechanismus

Durch die vollständige N-Substitution im Ausgangsenaminon war hier der cyclische Reaktionsmechanismus unter Einbezug eines NH-Protons ausgeschlossen.
Vielmehr muß eine Art Additions-Eliminierungsmechanismus diskutiert werden, wobei der abgespaltene Aminrest den zur Carbonylgruppe α-ständigen Wasserstoff als Proton eliminiert und die Iminium-Struktur unter Regeneration der Enaminoketonstruktur verändert.



Zusammenfassend läßt sich über die Aminobutenone als "unsubstituierte vinyloge" Carbonsäureamide sagen, daß außer den N-sekundären Vertretern, die sich analog den Aminopentenonderivaten verhalten, auch die N-tertiären Enaminone als push pull Alkene aminomethyliert werden. Bei N-primären Verbindungen gelang sogar erstmals die Darstellung von Bis-Mannichbasen.

Wahrscheinlich aus sterischen Gründen dominiert bei den Aminobutenonen immer die E-Form. Sind intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen CO- und NH-Gruppe möglich, tritt immer auch die Z-Form als schwächer populierte Species auf.

In keinem Fall war eine dünnschichtchromatographische oder präparative Trennung von Isomerenpaaren möglich.

3. Aminomethylierung von push pull Alkenen mit Carbonitril-, Carboxamid- und Ethylcarboxylat-Gruppe bei wechselnder push Funktion

Nachdem wir zeigen konnten, daß vinyloge Carbonsäureamide mit verschieden substituierten Aminofunktionen als Elektronen-Donator-Gruppen die Darstellung von Mannichbasen nach dem push pull Prinzip erlaubten, schien es für die Gültigkeit des Konzepts entscheidend, ob die Ketofunktion auch durch andere elektronenziehende funktionelle Gruppen wie -CN, $CO-NH_2$ oder -COOR als pull Funktion zu ersetzen ist, so daß das Alken am α-Vinylkohlenstoffatom aminomethyliert werden kann.

3.1. 3-Aminocrotonsäurederivate als H-acide Komponenten bei der Aminomethylierung (trisubstituierte Ethene)

3.1.1. Vinyloge Cyanamide

Die im Vergleich zur $CO-CH_3$-Gruppe geringere Aktivierung einer benachbarten Methylengruppe durch die CN-Funktion reicht normalerweise zur Aminoalkylierung nicht aus[37)38)].

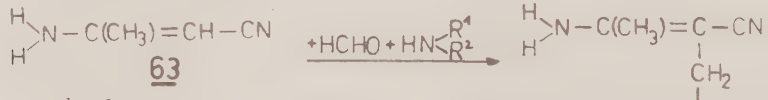
37) Ref. 1, S. 100.

38) S.Hünig und H.Boes, Justus Liebigs Ann.Chem. 579, 28 (1953).

Die Frage war daher, gelingt die Aminomethylierung an Alkenen mit der CN-Funktion als pull Gruppe bei wechselnder push Komponente und wenn ja, welche Konfiguration nehmen resultierende Mannichbasen ein.

3.1.1.1. Die primäre Aminogruppe als push Funktion

3-Aminocrotonsäurenitril (63), zugänglich nach einer modifizierten Holzwartschen Synthese[39)40)] durch Versetzen von Acetonitril mit einer Natriumsuspension, hatte zunächst einen Schmelzpunkt von 51°C. Nach dem Umkristallisieren und Aufbewahren stieg der Schmelzpunkt auf 78°C an. Die gleichen Beobachtungen machte auch Dedina und erklärte dieses Phänomen mit einem Konfigurationswechsel[41)]. Das Enamin 63 wurde in einer Eintopfreaktion mit wäßriger Formaldehydlösung und verschiedenen sekundären Aminen in ethanolischer Lösung umgesetzt.



63

64: $R^1=R^2=CH_3$; 65: $R^1+R^2=(CH_2)_4$;
66: $R^1+R^2=(CH_2)_5$;
67: $R^1+R^2=(CH_2)_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_2$;
68: $R^1+R^2=(CH_2)_6$

64–68

39) R.Holzwart, J.Prakt.Chem. 39, 230 (1889).

40) D.Hofmann, E.M.Kosower und K.Wallenfels, J.Am.Chem.Soc. 83, 3314 (1961).

41) J.Dedina, J.Kuthan, J.Palecek und J.Schraml, Collect.Czech.Chem.Commun. 40, 3476 (1975).

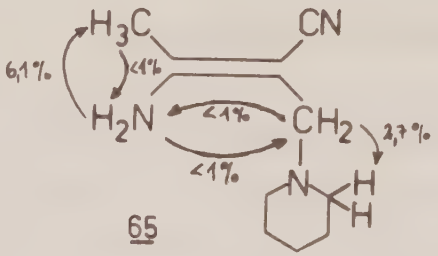
Nach dem Reinigen über die Perchlorate kristallisierten die Mannichbasen 64-68 direkt aus. Die aus Ether umkristallisierten farblosen Substanzen waren sehr stabil und zeigten auch nach längerer Aufbewahrung keine Veränderungen.
Die Darstellung von Bis-Mannichbasen durch Einsatz der doppelten Menge Formaldehyd und sekundärem Amin gelang nicht.

^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen

Die erhalten gebliebenen beiden NH-Protonen und das Fehlen des Vinylprotons in den Spektren der Mannichbasen 64-68 zeigten, daß auch hier C-Mannichbasen entstanden sind. Frisch destilliertes 3-Aminocrotonsäurenitril (63) mit dem Schmelzpunkt 51°C ist das Gemisch der E- und Z-Isomere. Die umkristallisierte und gelagerte Substanz mit dem Schmelzpunkt 78°C ist das reine E-Isomer. Dies wurde anhand von Messungen des Nuclear Overhauser Effekts nachgewiesen[42)43)].
Auch die von 63 abgeleiteten Mannichbasen zeigen weder in $CDCl_3$ noch in DMSO-d_6 Isomerisierungserscheinungen. Die Frage der Zuordnung gestaltete sich wegen der fehlenden Möglichkeit eines Vergleichs mit den chemischen Verschiebungen der Protonen der zweiten Species als sehr schwierig.

42) S.Deswarte, C.Bellec und P.Souchay, Bull.Soc.Chim. Belg. 84, 321 (1975).
43) E.Bullock und B.Gregory, Can.J.Chem. 43, 332 (1965).

Die Tatsache, daß in den DMSO-d_6 Spektren des Ausgangsenamins 63 - dessen E-Konfiguration gesichert ist - und der daraus abgeleiteten Mannichbasen 64-68 die Resonanzlagen der Methylgruppen nahezu identisch und bei relativ hohem Feld sind (δ=1,9-2,0ppm), legt den Schluß nahe, daß hier jeweils ein Anisotropieeffekt von der CN-Gruppe auf die Methylgruppe ausgeübt wird und damit die E-Formen vorliegen.

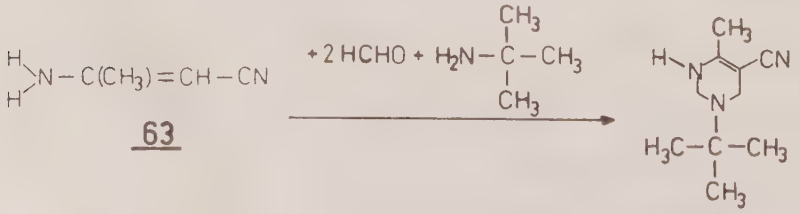


65

Auch entsprechende NOE-Experimente an dem Piperidinomethylderivat 65 stützen die Annahme des E-Isomers.

3.1.1.1.1. Darstellung eines cyclischen Nitrils

3-Aminocrotonsäurenitril (63) wurde mit tert.-Butylamin und der doppelten Menge Formaldehyd in ethanolischer Lösung zum Tetrahydropyrimidin 69 umgesetzt.



63 69

Die Aminomethylierung am Stickstoffatom war also, nachdem sie beim Versuch der Darstellung offenkettiger Bis-Mannich-basen nicht gelungen war, grundsätzlich doch möglich. Das zunächst ölige Produkt bildete, der Elementaranalyse zufolge, mit Perchlorsäure ein stabiles Monoperchlorat. Die freigesetzte Base kristallisierte spontan aus und war ebenfalls sehr beständig.

Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

Die postulierte cyclische Struktur wird im ^{1}H-NMR-Spektrum von 69 (s.Abb.11) durch das breite austauschbare Signal nur eines NH-Protons und das Dublett (J=4Hz) der damit koppelnden Aminal-Methylengruppe bei δ=3,85ppm bestätigt.

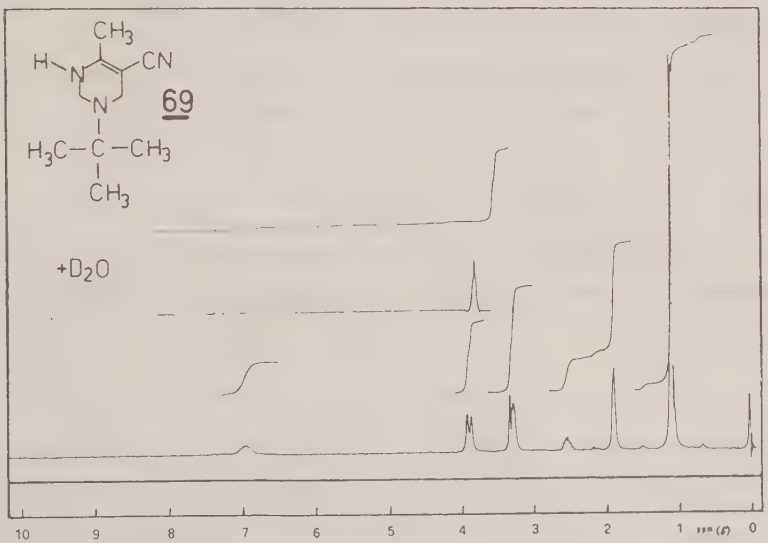
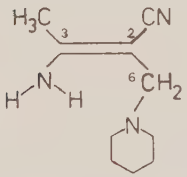


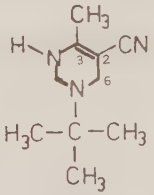
Abbildung 11: ^{1}H-NMR-Spektrum von 69 in DMSO-d_6

Da hier im cyclischen Produkt in der starren E-fixierten Form die Methylgruppe bei δ=1,86ppm (also etwa im gleichen Bereich wie bei den offenkettigen Mannichbasen 64-68) auftritt, wird noch einmal die vorher getroffene Zuordnung für 64-68 erhärtet.

b) ^{13}C-NMR



66

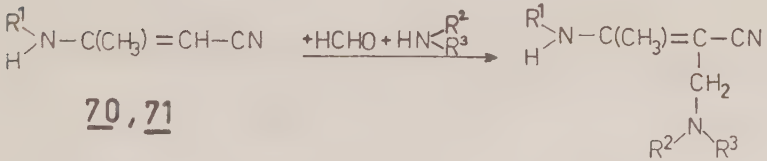


69

Zuordnungen anhand des Vergleichs der chemischen Verschiebungen der Vinyl-Kohlenstoffatome in den DMSO-d_6 Spektren der offenen Mannichbase 66 und der cyclischen Verbindung 69 zu treffen, erwies sich erwartungsgemäß als schwierig. Treten die C^2-Atome bei fast gleichem Feld in Resonanz (δ=70,22 bzw. 70,76ppm), so zeigt sich bei C^3 ein Unterschied von Δδ=5,25ppm. Sicherlich spielt dabei die Nachbarschaft des unterschiedlich substituierten Stickstoffs eine Rolle.

3.1.1.2. Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion

Nach einer Vorschrift von Dedina[41] wurde 3-Aminocrotonsäurenitril (63) solange mit Anilin bzw. Benzylamin unter Rückfluß gekocht, bis keine Ammoniakentwicklung mehr festzustellen war.
Die daraus resultierenden N-sekundären Enamine 3-Anilinocrotonsäurenitril (70) und 3-Benzylaminocrotonsäurenitril (71) ließen sich mit Formaldehyd und sekundären Aminen zu C-Mannichbasen umsetzen.



70, 71 — 72 – 79

R^1 = Ph.

72: $R^2+R^3 = (CH_2)_4$;
73: $R^2+R^3 = (CH_2)_5$;
74: $R^2+R^3 = (CH_2)_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_2$;
75: $R^2+R^3 = (CH_2)_6$

R^1 = Benz.

76: $R^2=R^3 = CH_3$;
77: $R^2+R^3 = (CH_2)_4$;
78: $R^2+R^3 = (CH_2)_5$;
79: $R^2+R^3 = (CH_2)_6$

Von den Anilinderivaten 72-75 kristallisierten die Piperidin- und Morpholin-Mannichbasen direkt aus, während die Pyrrolidinomethyl- und Hexamethyleniminomethyl-Verbindungen

erst nach dem Reinigen über die Perchlorate kristallin anfielen. 3-Anilino-2-dimethylaminocrotonsäurenitril war zwar dünnschichtchromatographisch nachzuweisen, konnte aber wegen zu großer Instabilität nicht vollständig rein isoliert werden.

Die Benzylaminderivate 76-79 wurden sämtlich über die Perchlorate aufgereinigt und waren z.T. kristallin (78 u. 79) und z.T. ölig (76 u. 77). Eine Morpholinomethyl-Verbindung ließ sich nicht darstellen.

Der Versuch die NH-Gruppe mit in die Mannichreaktion einzubeziehen führte weder bei 70 noch bei 71 zu offenen oder ringgeschlossenen zweifach aminomethylierten Produkten.

Spektroskopische Untersuchungen

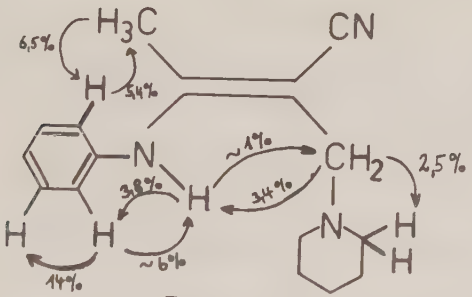
a) ^{1}H-NMR

Wie Dedina anhand von NOE-Messungen in $CDCl_3$ feststellte, kommt 71 ausschließlich und 70 zu 85% in der E-Form vor[41]. Die von uns durchgeführten Messungen bestätigten durch den Vergleich mit den von Dedina ermittelten chemischen Verschiebungen, daß 70 und 71 in DMSO-d_6 nur als E-Isomere auftreten.

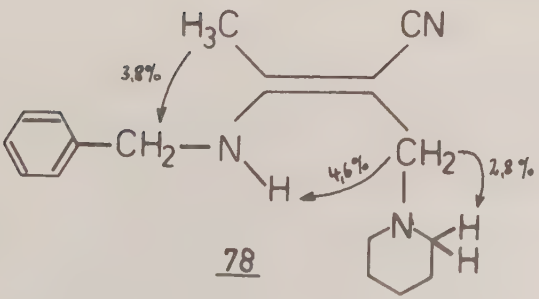
Auch die Aminomethylierunsprodukte 72-79 zeigen in den DMSO-d_6 Spektren nur eine Species. Einziger Anhaltspunkt für die konfigurative Zuordnung ist wieder die Resonanzlage der Methylprotonen in den Mannichbasen im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen. So erscheinen die Signale

der Methylgruppen von 70 und 71 bei δ=2,16 bzw. 2,02ppm. Fast exakt die gleichen chemischen Verschiebungen zeigen die davon abgeleiteten Anilin-Mannichbasen (δ=2,13-2,15ppm) und Benzylamin-Mannichbasen (δ=2,00-2,05ppm). Ein Vorliegen der E-Konfiguration war daher sehr wahrscheinlich.

Dies wurde eindeutig durch NOE-Experimente bestätigt, die folgende Ergebnisse lieferten.



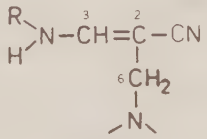
73



78

b) ^{13}C-NMR

Die Zuordnung der Mannichbasen 73 und 78 anhand des Vergleichs der chemischen Verschiebungen der C-Atome 2, 3 und 6 mit denen der N-primären Mannichbase 66 bzw. der cyclischen Verbindung 69, deren Zuordnungen geklärt sind, gelang hier, wie die folgende Tabelle zeigt, nur bedingt.



	C^2	C^3	C^6
66 (N-prim.)	70,22	158,75	55,89
69 (cycl.)	70,76	153,50	43,87
73 (N-sek.)	75,57	156,62	56,55
78 (N-sek.)	70,25	159,59	56,57

Unterschiedliche elektronische Effekte durch die wechselnde N-Substitution verursachen hier deutliche Abweichungen in der Resonanzlage der Vinyl-C-Atome. Das weiter vom Stickstoff entfernt liegende, aus dem Formaldehyd stammende Methylen-Kohlenstoffatom 6 hat dagegen bei allen offenen untersuchten Verbindungen fast die gleiche chemische Verschiebung.

3.1.2. Vinyloge Harnstoffe

Harnstoffe verhalten sich bei der Aminomethylierung analog den Carbonsäureamiden. Beide NH_2-Gruppen werden dabei einfach substituiert. Die Mannichreaktion gelingt nicht bei Alkyl- und Acylderivaten, die keine freie NH_2-Funktion mehr besitzen[44].

Die Frage war, wie verhalten sich vinyloge Harnstoffe bei der Aminomethylierung. Reagieren beide Aminogruppen oder nur eine? Oder wird dem push pull Prinzip für Alkene entsprechend C-aminomethyliert, obwohl die Carboxamid- gegenüber den bisher untersuchten CO-CH_3- und Carbonitrilgruppen einen geringeren -I-Effekt aufweist?

3.1.2.1. Die primäre Aminogruppe als push Funktion

3-Aminocrotonsäureamid (80) wurde in Analogie zu den in Lit.[45)46)] angegebenen Verfahren aus Acetessigsäureamid und Ammoniak dargestellt.

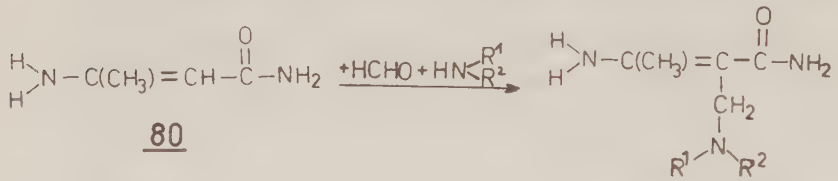
Die anschließende Umsetzung von 80 mit Formaldehyd und sekundären Aminen in ethanolischer Lösung ergab durchweg gelbe Öle, die nach kurzer Zeit durchkristallisierten.

44) W.I.Weaver, J.K.Simons und W.E.Baldwin, J.Am.Chem. Soc. 66, 222 (1944).

45) W.Walter und T.Fleck, Justus Liebigs Ann.Chem. 1976,670.

46) L.Lederer, J.Prakt.Chem. 45, 412 (1892).

Die nach dem Umkristallisieren farblosen Mannichbasen 81-85 entwickelten sehr bald Ammoniakgeruch und färbten sich gelb.



80

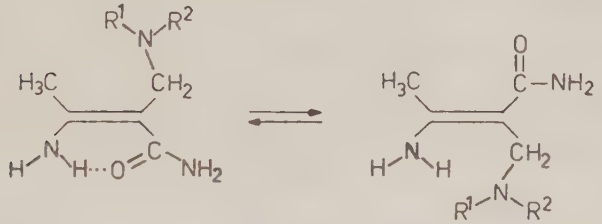
81: $R^1=R^2=CH_3$; 82: $R^1+R^2=(CH_2)_4$;
83: $R^1+R^2=(CH_2)_5$; 84: $R^1+R^2=(CH_2)_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_2$;
85: $R^1+R^2=(CH_2)_6$

Eine zweifache Aminomethylierung zu cyclischen oder offenkettigen Bis-Mannichbasen gelang nicht.

Spektroskopische Untersuchungen (^{1}H-NMR)

Das Fehlen der Signale der Vinylprotonen (in der Ausgangsverbindung 80 bei δ=4,3ppm) und das Vorhandensein der beiden austauschbaren, breiten NH_2-Signale zeigen deutlich, daß auch hier ausschließlich eine C-Aminomethylierung stattgefunden hat. Die Resonanz der "vinylogen Amidgruppe" ist aufgrund der Brückenbindung bei tieferem Feld (δ=7,5ppm) zu erwarten als die der $CO\text{-}NH_2$-Gruppe (δ=6,5ppm).
Sowohl die Ausgangsverbindung 80, als auch sämtliche davon abgeleiteten Mannichbasen zeigen in den ^{1}H-NMR-Spektren nur eine Species.

Goerdeler[47] schreibt den von ihm untersuchten (allerdings N-sekundären) vinylogen Harnstoffen einheitlich die Z-Form zu.



Z-Form E-Form

Relativ tiefe Lagen der "vinylogen Amidprotonen" (δ=7,25 bei 80 und 7,50ppm bei 81-85) sowie hohe Lagen der Methylprotonen (δ=1,71-1,85ppm) lassen auf das Vorliegen von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen CO- und NH-Gruppe sowie das Nichtauftreten eines Anisotropieeffekts der Carbonylgruppe auf die Methylgruppe schließen. Die chelatisierte Z-Form kann also auch für die Mannichbasen 81-85 angenommen werden.

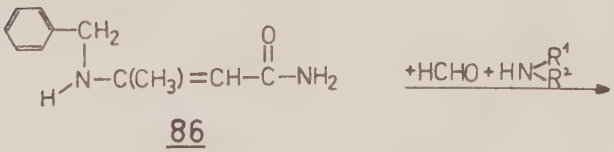
3.1.2.2. Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion

3-Benzylaminocrotonsäureamid (86) wurde durch Kochen von 3-Aminocrotonsäureamid (80) mit Benzylamin unter Rückfluß

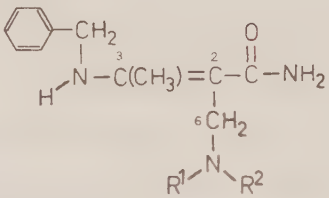
47) J.Goerdeler und C.Lindner, Chem.Ber. 113, 2499 (1980).

dargestellt. Es ist eine farblose, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 82°C.

Die Aminomethylierung von 86 erfolgte in Analogie zu der von 80, wobei diesmal die stabileren C-Mannichbasen 87-90 entstanden.



86



87-90

87: $R^1+R^2 = (CH_2)_4$;

88: $R^1+R^2 = (CH_2)_5$;

89: $R^1+R^2 = (CH_2)_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_2$;

90: $R^1+R^2 = (CH_2)_6$

Auch hier war eine zusätzliche N-Aminoalkylierung nicht möglich.

Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR(Lösungsmittel:DMSO-d_6)

Im Spektrum von 86 erkennt man das zum Triplett aufgespaltene Signal des mit der benzylischen Methylengruppe koppelnden NH-Protons bei δ= 9,5ppm. In den Spektren der Mannichbasen ist dieses Signal noch um etwa 1ppm nach tieferem Feld verschoben.

Signale für Vinylprotonen sind hier nicht mehr zu erkennen. Die Allyl-Methylgruppe tritt jeweils wieder bei relativ hohem Feld in Resonanz (δ=1,8-1,9ppm).
Die paramagnetische Verschiebung der NH-Protonen der N-sekundären Verbindungen 86-90 gegenüber den NH_2-Protonen der vinylogen Amidgruppe in den N-primären Verbindungen hat ihre Ursache in der Eigenschaft sekundärer vinyloger Aminogruppen stärker zu Brückenbindungen zu neigen als primäre vinyloge Aminogruppen[48].
Die Zuordnung der N-sekundären vinylogen Harnstoffe 87-90 zur Z-Form scheint damit gesichert.

b) ^{13}C-NMR (Lösungsmittel: DMSO-d_6)

Die ^{13}C-NMR-Spektroskopie erlaubt zwar nicht die absolute Zuordnung von 87-90, weil jeweils die zweite Species fehlt, jedoch zeigen die nahezu identischen chemischen Verschiebungen der charakteristischen C-Atome 2, 3 und 6 bei den N-primären und N-sekundären Piperidin-Mannichbasen 83 und 88, daß in beiden Fällen die gleiche Konfiguration vorliegt.

	C^2	C^3	C^6
83 (N-prim.)	89,56	156,01	56,64
88 (N-sek.)	90,65	157,58	56,90

48) W.Walter und T.Fleck, Justus Liebigs Ann.Chem. 1976,682.

3.1.3. Vinyloge Urethane

Nachdem wir gesehen haben, daß auch Carbonitril- und Carboxamidgruppe als pull Komponenten anstelle einer Ketogruppe eine Aminomethylierung an push pull Alkenen erlauben, war die Frage, ob eine Carbethoxy-Funktion ebenfalls dazu in der Lage war, ein Alken derartig zu aktivieren. Ob sich im Falle der Darstellung N-primärer und N-sekundärer C-Mannichbasen wie bei den vinylogen Harnstoffen jeweils das Z-Isomer ausbilden würde, war zumindest in Frage gestellt, da der Ersatz der Amid- durch die Esterfunktion eine schwächere Protonenakzeptorwirkung der Carbonylgruppe zur Folge hat[48]. Die Möglichkeit der Stabilisierung durch intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen CO- und NH-Gruppe war also hier geringer.

3.1.3.1. Die primäre Aminogruppe als push Funktion

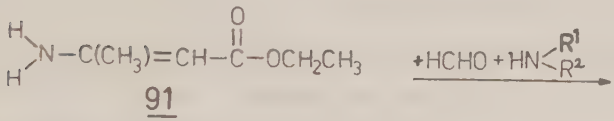
3-Aminocrotonsäureethylester (91) wurde durch Einleiten von Ammoniak in Acetessigester unter Rückfluß am Wasserabscheider dargestellt[49)50)]. Das nach der Vakuumdestillation resultierende farblose Öl ($Kp._{20}$ 110°) erstarrte

49) J.N.Collie, Justus Liebigs Ann.Chem. 226, 294 (1884).

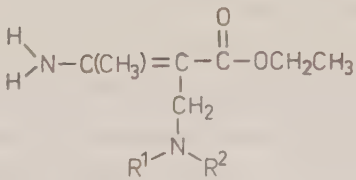
50) Organikum, 15. Auflage 1977, VEB Verlag d. Wiss. Berlin, 482.

im Eisschrank.

Die Mannichreaktion mit Formaldehyd und sekundären Aminen verlief glatt und lieferte die C-Mannichbasen 92-96.



91



92-96

92: $R^1=R^2=CH_3$;
93: $R^1+R^2=(CH_2)_4$;
94: $R^1+R^2=(CH_2)_5$;
95: $R^1+R^2=(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$;
96: $R^1+R^2=(CH_2)_6$

Die Aminomethylierungsprodukte kristallisierten entweder direkt oder nach Reinigung über die Perchlorate zu stabilen farblosen Substanzen aus. Erst nach Wochen zeigte sich eine leichte Gelbfärbung in Verbindung mit Ammoniakgeruch. Eine weitere Substitution am Stickstoff gelang nicht.

^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen

Bei der Darstellung von 91 entsteht zunächst die niedrigschmelzende Modifikation (Schmp.18°), die sich nach längerem Aufbewahren in die höher schmelzende Form (Schmp.32°) umwandelt[50].

Da in der Z-Form die Voraussetzungen zur Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken vorhanden sind, müssen die zwischenmolekularen Kräfte geringer sein, was einen tieferen Schmelzpunkt und z.B. größere Löslichkeit in apolaren Lösungsmitteln zur Folge hat[51].

Das Spektrum des frisch destillierten Esters 90 in DMSO-d_6 bestätigt die postulierte Z-Konfiguration.

Untrügliche Indizien hierfür sind die hohe Lage der Allyl-Methylgruppe (δ=1,8ppm; d.h. keine Tieffeldverschiebung durch Anisotropie) und das getrennte Auftreten der Signale der Protonen der NH_2-Gruppe (δ=7,7 u. 7,0ppm) hervorgerufen durch H-Brückenbindung eines der beiden Protonen.

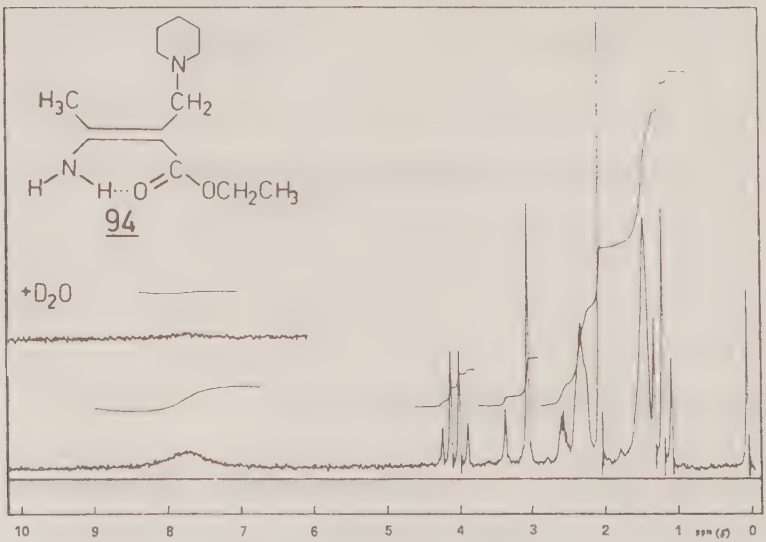


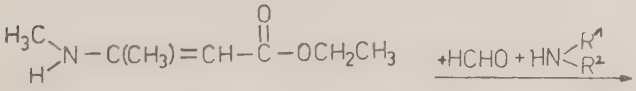
Abbildung 12: ^{1}H-NMR-Spektrum von 94 in DMSO-d_6

51) H.P.Schad, Helv.Chim.Acta 38, 1117 (1955).

Auch in den DMSO-d_6 Spektren der von 91 abgeleiteten Mannichbasen 92-96 ist immer nur eine Species zu erkennen. Wie die Abbildung der Piperidin-Mannichbase 94 zeigt, ist das Signal der NH_2-Gruppe nicht mehr aufgespalten. Es ist allerdings sehr breit und erscheint bei relativ tiefem Feld (δ=7,7ppm). Die Allyl-Methylgruppe mit ihrer chemischen Verschiebung von δ=2,0ppm deutet auf das Vorliegen des Z-Isomers genau wie bei der Ausgangsverbindung hin.

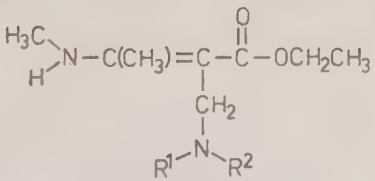
3.1.3.2. Die sekundäre Aminogruppe als push Funktion

3-Methylaminocrotonsäureethylester (97), hergestellt aus Acetessigester und Methylamin[50)52)], wurde analog zum N-primären Ester 90 mit Formaldehyd und verschiedenen sekundären Aminen versetzt.



97

98: $R^1=R^2=CH_3$;
99: $R^1+R^2=(CH_2)_4$;
100: $R^1+R^2=(CH_2)_5$;
101: $R^1+R^2=(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$;
102: $R^1+R^2=(CH_2)_6$



98 – 102

52) O.Kuckert, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 18, 618 (1885).

Die nach der Aufarbeitung vorliegenden gelben Öle bildeten stabile Perchlorate. Die freien Basen waren z.T. ölig (98 u. 99) und teilweise kristallin (100-102) und recht beständig.
Eine doppelte Aminomethylierung war erneut nicht möglich.

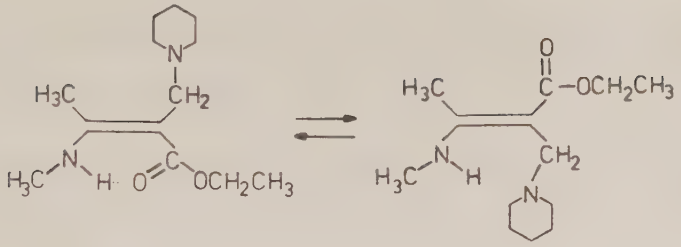
Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

Es ist bekannt, daß 3-Alkylaminocrotonsäureester in flüssigem Zustand und in Lösung als Gemische der Isomere der E- bzw. Z-Konfiguration vorliegen[53)54)]. Dabei ist die Einstellung des Gleichgewichts abhängig vom Lösungsmittel.
Die weniger polare, intramolekular gebundene Z-Form wird dabei durch unpolare Lösungsmittel begünstigt. Aber auch in anderen Lösungsmitteln ist sie stets die dominierende Species.
Bei den von 97 abgeleiteten Mannichbasen liegen die Verhältnisse ähnlich.
So tritt bei der Piperidin-Mannichbase 100 sowohl in DMSO-d_6 als auch in CD_2Cl_2 bei sofortiger Messung jeweils

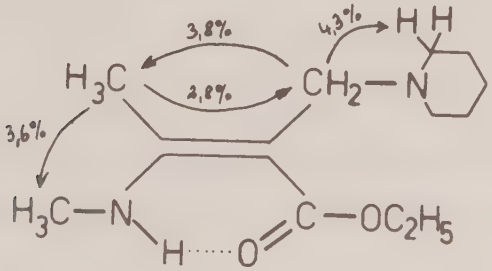
53) A.Gomez Sanchez, M.Valle und J.Bellanato, J.Chem. Soc. B, 1971, 2330.
54) A.Gomez Sanchez, M.Tena Aldave und U.Scheidegger, J.Chem. Soc. C, 1968, 2570.

nur eine Species auf.



Z-Form E-Form

Die tiefen Lagen der NH-Protonen (δ=9,46 bzw. 9,51ppm) lassen keinen Zweifel am Vorliegen der chelatisierten Z-Form. Dies wird bestätigt durch NOE-Messungen von 100, die zu folgenden Ergebnissen führten.



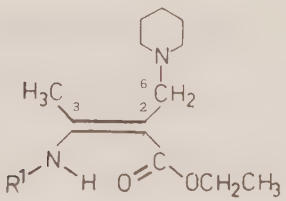
100

Bei erneuten Messungen nach ca. 20 Stunden in Lösung tauchen in den Spektren von Ausgangsverbindung und Mannichbasen die Signale einer zweiten Species auf.

So erscheint im DMSO-d_6 Spektrum von 100 neben dem dominierenden Signal für die Z-Form des austauschbaren NH-Protons bei δ=9,5ppm das neue Signal bei δ=7,5ppm, wobei es sich mit Sicherheit um den E-Anteil des NH-Protons handeln muß.
Nach dem Einstellen des Gleichgewichts beläuft sich der Anteil des E-Isomers schließlich auf ca. 5%.

b) ^{13}C-NMR

Die ^{13}C-NMR-Spektren der N-primären und N-sekundären Mannichbasen 94 und 100 bestätigen anhand der nahezu identischen chemischen Verschiebungen der C-Atome 2, 3 und 6, daß jeweils die gleiche Konfiguration vorliegt.

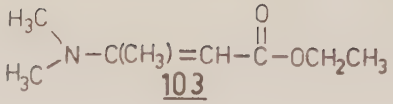


	C^2	C^3	C^6
94 (R^1=H)	88,33	162,57	57,65
100 (R^1=CH_3)	87,69	164,85	57,70

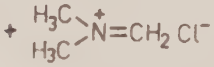
3.1.3.3. Die tertiäre Aminogruppe als push Funktion

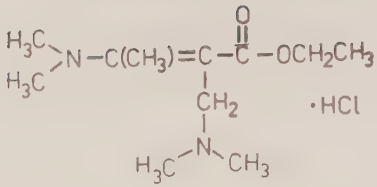
Die Aminomethylierung N-tertiärer Enamine gelang bisher auf zwei verschiedene Arten. 3-Dimethylaminobutenon (57) verhielt sich dabei wie andere push pull Olefine mit beweglichem NH und wurde in der zur Carbonylgruppe α-ständigen Position substituiert.
3-Dimethylaminopentenon (26) dagegen wurde als vinyloges Keton an der Allyl-Methylgruppe aminomethyliert.
Die Frage war nun, läßt sich das N-tertiäre vinyloge Urethan 3-Dimethylaminocrotonsäureethylester (103) einer Mannichreaktion unterziehen und wenn ja, in welcher Position des Moleküls.
3-Dimethylaminocrotonsäureethylester (103)[55] ging mit Formaldehyd und sekundären Aminen keine Reaktion ein.
Beim Versetzen einer Suspension von N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in wasserfreiem Acetonitril mit einer Lösung von 103 ebenfalls in Acetonitril entstand zunächst zunächst eine klare Lösung aus der nach kurzer Reaktionsdauer spontan das Hydrochlorid der Mannichbase 104 ausfiel.

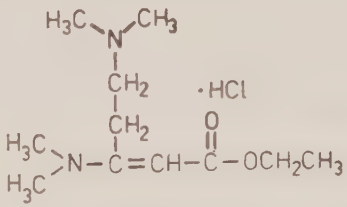
55) W.M.Lauer und G.W.Lones, J.Am.Chem.Soc. 59, 232 (1937).



103







104 · HCl

Das sich rasch gelb verfärbende Hydrochlorid wurde aus Methanol umkristallisiert und war danach relativ stabil. Die freigesetzte gelbe, ölige Base 104 zersetzte sich schon nach kurzer Zeit.

Spektroskopische Untersuchungen

Vergleicht man das ^{1}H-NMR-Spektrum von 104 mit dem von 103 (Lösungsmittel: $CDCl_3$), so fällt auf, daß das Signal für das Vinylproton unverändert bei δ=4,6ppm erscheint.

Verschwunden hingegen ist im Aminomethylierungsprodukt 104 die Allyl-Methylgruppe.

Die Reaktion verlief also in Analogie zu der Umsetzung des N-tertiären Aminopentenons 26 mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid, d.h. auch hier wurde das Substrat als vinyloges Keton aminomethyliert.

Im Spektrum von 104 erscheint die Dimethylaminogruppe des vinylogen Amids unverändert bei δ=3,0ppm. Bei wesentlich höherem Feld tritt die neueingeführte Dimethylaminogruppe in Resonanz (δ=2,33ppm).

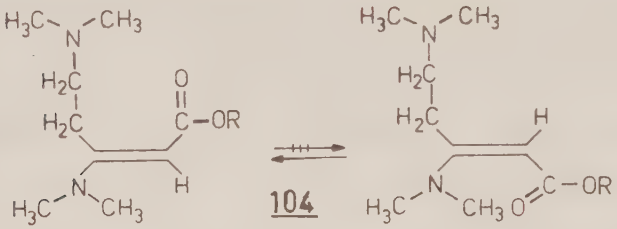
Die Zuordnung der Multipletts der beiden benachbarten Methylengruppen wird durch den Vergleich mit dem Spektrum von 104 x HCl erleichtert, denn hier wird die protonierte Aminogruppe mitsamt der benachbarten Methylengruppe gegenüber dem Basenspektrum stärker paramagnetisch verschoben als die Allyl-Methylengruppe.

Somit erfolgt die Zuordnung des Multipletts bei δ=3,35-3,05ppm zur Allyl-Methylgruppe und des Multipletts bei δ=2,70-2,40ppm zur "Dimethylaminomethylengruppe" in Analogie zur Zuordnung bei Verbindung 27.

3-Dimethylaminocrotonsäureethylester (103) tritt nur in der sterisch begünstigten E-Form auf[56].

56) A.Gomez Sanchez und J.Bellanato, J.Chem.Soc. Perkin Trans.II 14, 1561 (1975).

Folgerichtig erscheint das Signal für die Allyl-Methylgruppe im $CDCl_3$-Spektrum von 103 bei verhältnismäßig tiefem Feld (δ=2,48ppm).

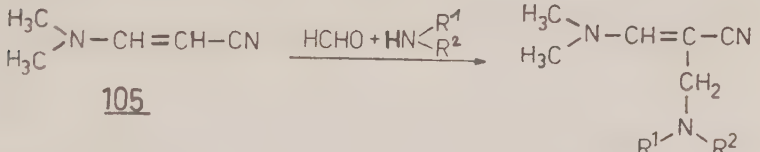


E-Form 104 Z-Form

Die Tatsache, daß die Protonen der Estergruppierungen sowie der vinylogen Dimethylaminogruppen und die Vinylprotonen bei 103 und 104 nahezu identische chemische Verschiebungen aufweisen, legt den Schluß nahe, daß beide Verbindungen die gleiche Konfiguration besitzen.

3.2. 3-Dimethylaminoacrylsäurenitril als H-acide Komponente bei der Aminomethylierung (disubstituiertes Ethen)

3-Dimethylaminoacrylsäurenitril (105), hergestellt durch Umsetzung von 2-Chlortetramethylguanidin mit Natriumazid in wasserfreiem Acetonitril[57)58)], wurde unter Eiskühlung in ethanolischer Lösung mit Formaldehydlösung und sekundären Aminen versetzt.



105

106: $R^1=R^2= CH_3$;
107: $R^1+R^2= (CH_2)_4$; 108: $R^1+R^2= (CH_2)_5$;
109: $R^1+R^2 = (CH_2)_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_2$; 110: $R^1+R^2 = (CH_2)_6$

106 – 110

Nach etwa einstündiger Reaktionsdauer wurde eingeengt und entstandenes sowie zugesetztes Wasser mehrmals mit Benzol azeotrop entfernt. Es resultierten jeweils gelbe Öle. Diese wurden in Ethanol aufgenommen und mit Perchlorsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Die aus den stabilen Perchloraten freigesetzten Mannichbasen 106-110 waren mit Ausnahme von 109 ölig. Alle Produkte zeichneten sich durch

57) A.J.Papa, J.Org.Chem. 31, 1426 (1966).

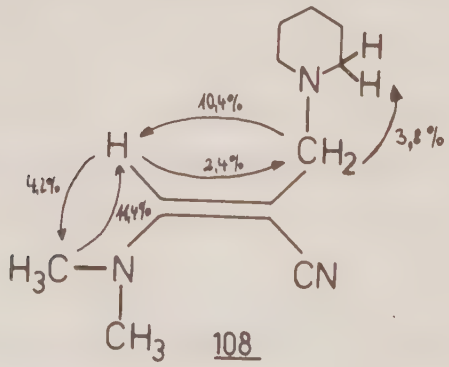
58) F.Scotti und E.Frazza, J.Org.Chem. 29, 1800 (1964).

große Stabilität aus.

Spektroskopische Untersuchungen (^{1}H-NMR)

Das Fehlen der zur CN-Gruppe α-ständigen Vinylprotonen in den Mannichbasen 106-110 beweist den Ort des Angriffs bei der Aminomethylierung (in der Ausgangsverbindung δ=3,8ppm).

Weder 105 noch die davon abgeleiteten Mannichbasen zeigen Isomerisierungserscheinungen in DMSO-d_6 oder $CDCl_3$.
Die Kopplungskonstante von J=14Hz für die beiden Vinylprotonen im DMSO-d_6 Spektrum von 105 deutet auf eine trans olefinische Kopplung hin. Auch Papa[57] schreibt der in 105 auftretenden Species die E-Konfiguration zu.
Bei den Mannichbasen 106-110 ist die konfigurative Zuordnung schwieriger. Man könnte zunächst vermuten, daß sich die Substanzen bezüglich der Konfiguration wie die Ausgangsverbindung verhielten.
NOE-Untersuchungen von 108 ergaben jedoch überzeugend, daß die Z-Form vorliegt.

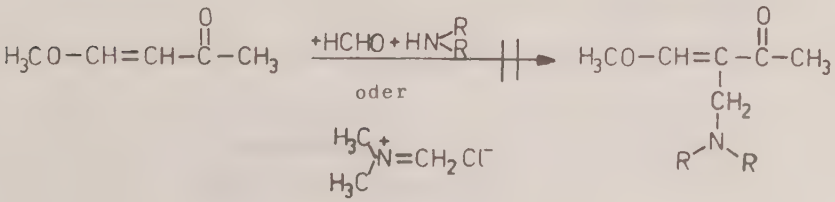


108

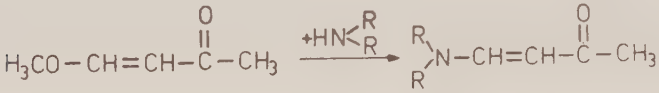
Damit sind die sterisch anspruchsvolleren Gruppen am weitesten voneinander entfernt.

4. Aminomethylierung von Alkenen mit Alkoxygruppe als push Funktion

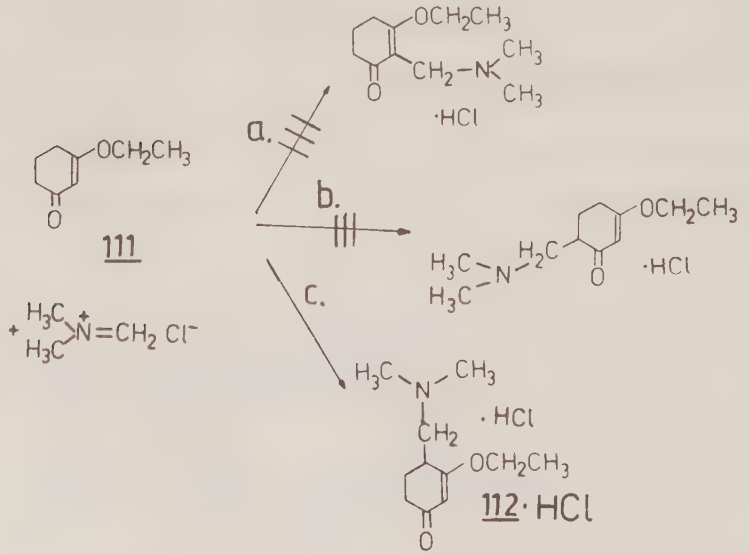
Alkoxygruppen besitzen gegenüber Aminogruppen einen größeren -I-Effekt und einen kleineren +M-Effekt.
Das bedeutet für ein mit einer Alkoxygruppe substituiertes Alken eine Elektronenverarmung in Relation zu einem Enamin.
Die Frage war deshalb, reicht das "push Potential" einer Alkoxygruppe aus um ein Alken wie bei den Enaminonen am α-Kohlenstoffatom zu aminomethylieren.
Dazu wurden je eine offenkettige und eine cyclische Verbindung untersucht.
Eine Aminomethylierung des offenkettigen push pull Alkens 4-Methoxybutenon gelang weder mit konventionellen Mitteln also mit Formaldehyd und sekundärem Amin noch mit Methylen-Iminium-Salzen.



Vielmehr trat schon beim Versetzen der ethanolischen 4-Methoxybutenon-Lösung mit einem sekundären Amin unter Erwärmung eine unerwünschte Reaktion, nämlich Enaminbildung ein.



Als cyclisches Alkoxy-Enon wurde 3-Ethoxy-2-cyclohexen-1-on (111) ausgewählt.
Zunächst schien auch hier keine Aminomethylierung möglich. Weder konventionell noch mit Methylen-Iminium-Salzen war eine Reaktion zu beobachten. Erst ein Erhitzen des N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid-Ansatzes für zwei Stunden auf 60° bewirkte eine Umsetzung.

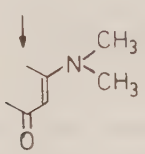


Das ausgefallene Hydrochlorid war äußerst hygroskopisch. Auch die freigesetzte, gelbe, ölige Base 112 ließ sich nur kurze Zeit aufbewahren. Erst durch Bildung des Perchlorats konnte die Substanz in eine relativ beständige Form überführt werden.

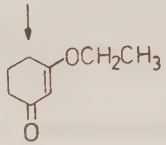
Spektroskopische Untersuchungen (^{1}H-NMR)

Während Dimedon als β-Diketon keine Aminomethylierung zuläßt, kann man seine Enamine, sofern keine tertiären Aminogruppen vorliegen, am zur Carbonylgruppe α-ständigen C-Atom substituieren.
Daß bei der Mannichbase 112 nicht an der entsprechenden Stelle (Weg a) aminomethyliert worden ist, zeigen die Spektren sowohl der freien Base 112, als auch des Perchlorats in $CDCl_3$ und DMSO-d_6.
In jedem Fall ist das olefinische Proton (δ=5,3ppm) noch vorhanden (bei 111: δ=5,4ppm).
Für den Ort des Angriffs bei der Mannichreaktion bleiben mithin noch zwei Möglichkeiten: entweder die zur Carbonylgruppe α-ständige Methylengruppe (Weg b) oder die vinyloge Methylengruppe (Weg c).
Die Auswertung der ^{1}H-NMR-Spektren ergab keinen endgültigen Aufschluß hierüber, zumal allylische Kopplungen zwischen olefinischem H und der vinylogen Methylengruppe weder bei der Ausgangsverbindung noch im Spektrum des Reaktionsprodukts zu erkennen waren.

Ein Hinweis für die Substitution an der vinylogen Methylengruppe (Weg c) könnte das Verhalten des strukturverwandten Dimethylaminopentenons 24 bei der Mannichreaktion sein. Dies wurde nämlich als vinyloges Keton aminomethyliert.



24



111

Die beiden Beispiele haben gezeigt, daß sich die untersuchten "push pull Alkene" mit Alkoxygruppe als push Funktion nicht an der Doppelbindung aminomethylieren lassen. Ob derartige Verbindungen überhaupt nicht nach dem Konzept der push pull Alkene aminomethylierbar sind, bedarf weiterer Untersuchungen.

Hat die Variation der push Gruppe z.T. enorme Auswirkungen auf den Verlauf einer Aminomethylierung, so fällt die Änderung der pull Gruppe nicht so sehr ins Gewicht.
Sowohl die CN- als auch $CO-NH_2$ und COOR-Gruppen aktivieren die entsprechenden Alkene in der gleichen Weise wie die vorher untersuchte Ketofunktion.
Ausgangsverbindungen und Mannichbasen treten fast immer nur in einer Konfiguration auf. Besteht die Möglichkeit intramolekularer H-Brücken zwischen CO- und NH-Gruppe ist

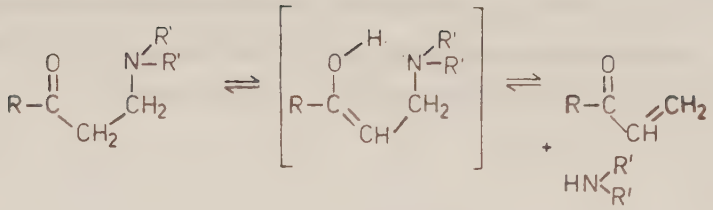
dies stets die Z-Species. In den anderen Fällen ist die E-Form bevorzugt, lediglich die N-tertiären Aminoacrylnitril-Mannichbasen, wo die Z-Form eindeutig sterisch begünstigt ist, macht hierbei eine Ausnahme.

5. Aminaustauschreaktionen von Aminobutenon-Mannichbasen

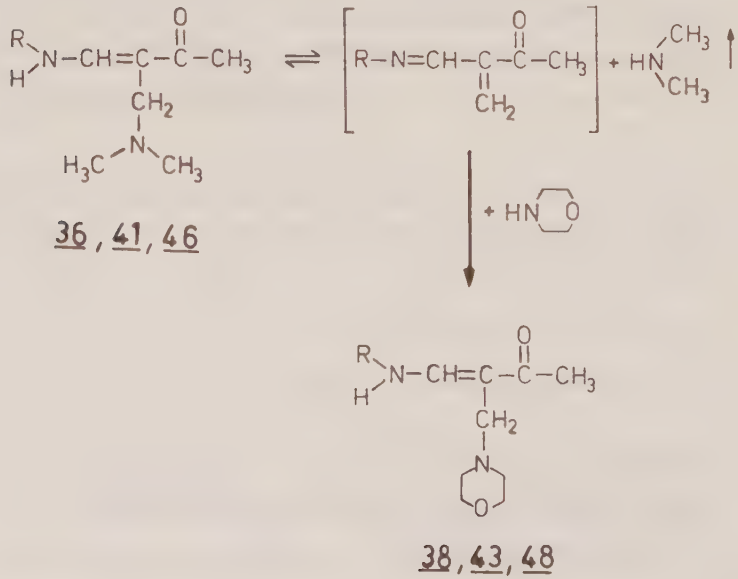
Aminomethyl-Verbindungen mit beweglichem Wasserstoff in (vinyloger) β-Stellung zum Aminstickstoff neigen zur Abspaltung des Aminrestes.
Die dadurch entstehenden - z.T. nicht faßbaren - ungesättigten Verbindungen können wieder Amine addieren. Es liegt dabei ein temperaturabhängiges Gleichgewicht vor, das bei Raumtemperatur zugunsten der Komponenten verschoben wird[59].
Snyder formuliert die Eliminierung von sekundären Aminen über ein sechsgliedriges Zwischenprodukt mit Chelat-Ring-Charakter[60].

59) Ref. 1, S. 246.

60) H.R.Snyder und J.H.Brewster, J.Am.Chem.Soc. 70, 4230 (1948).



Es interessierte deshalb, ob auch bei Aminobutenon-Mannichbasen, die in vinyloger β-Stellung zum "ankondensierten Aminstickstoff" ein bewegliches NH-Proton besitzen, eine Amineliminierung mit anschließendem Aminaustausch gelingt.



36, 41, 46

38, 43, 48

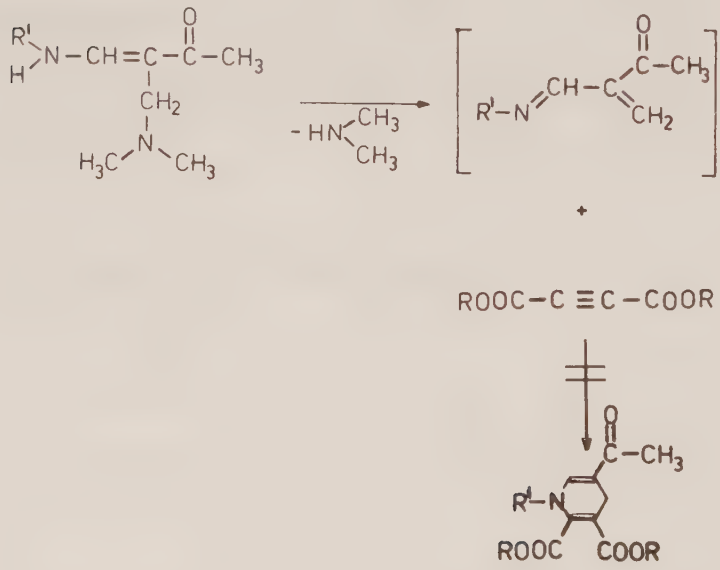
Die Dimethylaminomethyl-Mannichbasen 36, 41 und 46 wurden jeweils mit großem Überschuß eines Xylol/Morpholin-Gemisches (1:1) solange unter Rückfluß gekocht[61], bis angefeuchtetes Indikatorpapier von den aus dem Kühler austretenden Dämpfen nicht mehr verfärbt wurde (ca.4 Std.).

Die Austauschreaktionen verliefen nahezu quantitativ, wobei das Dimethylamin als gasförmige, dem Reaktionsgleichgewicht fortlaufend entzogene Komponente, eine ausgesprochen günstige "Abgangsgruppe" darstellte.
Die resultierenden Morpholinomethyl-Mannichbasen 38, 43 und 48 wurden über die Pikrate gereinigt und waren mit den konventionell dargestellten Aminomethylierungsprodukten identisch.

61) W.Ried und W.Keil, Justus Liebigs Ann.Chem. 616, 108 (1958).

6. Kondensationsreaktionen

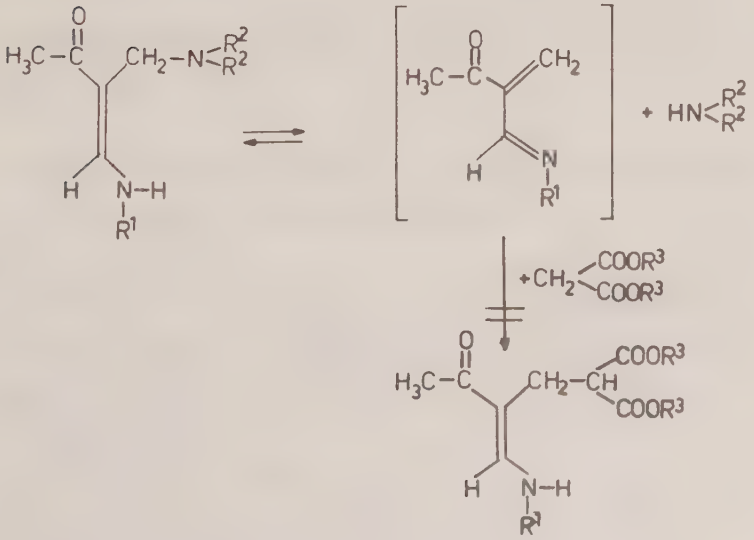
Die Tatsache, daß die Dimethylaminomethyl-Mannichbasen der vinylogen Carbonsäureamide sehr leicht ihr Amin eliminieren und damit in doppelt ungesättigte Zwischenprodukte übergehen, legte deren Verwendung als Dien-Komponente bei der Diels-Alder Reaktion nahe.
Als Dienophil sollte Acetylendicarbonsäureester dienen.



Die Dimethylaminomethyl-Mannichbase 46 wurde in Ethanol gelöst und mit der äquimolaren Menge Acetylendicarbonsäurediethylester versetzt. Ohne zu erhitzen, färbte sich das Gemisch sofort intensiv rot.

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen ergaben, daß die Mannichbase spontan gespalten worden sein mußte. Das isolierte Hauptprodukt war aber nicht die erhoffte doppelt ungesättigte Zwischenverbindung, sondern das Ausgangsenaminon 35. Eine Diels-Alder-Reaktion war somit unter diesen Bedingungen nicht möglich.

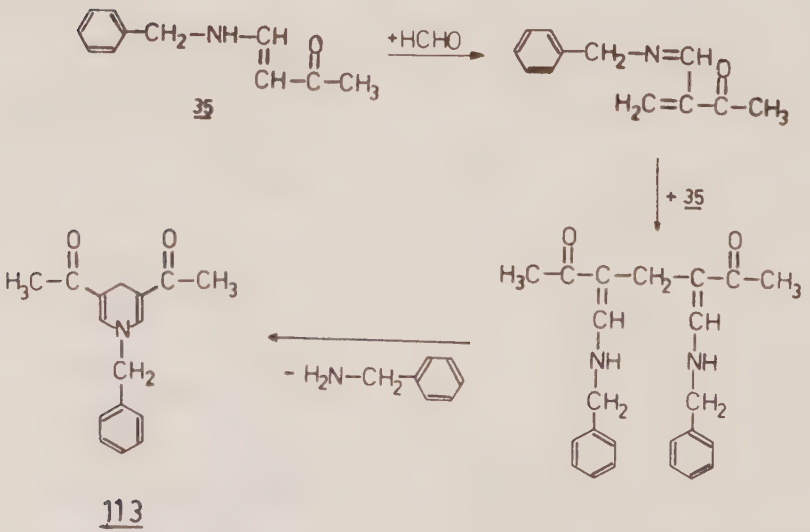
Nachdem die Aminaustauschreaktionen erfolgreich verliefen, war die Frage, ob die aus den Mannichbasen intermediär gebildeten ungesättigten Zwischenprodukte bei Anwesenheit CH-acider Verbindungen wie Malonester oder Cyanessigester Kondensationsreaktionen im Sinne einer Michael-Addition eingehen würden.



Die Mannichbase 46 (R^1=Benzyl) wurde einmal mit der äquimolaren Menge und einmal mit einem Überschuß von Malonester in Xylol unter Rückfluß gekocht.

Die Gemische färbten sich jeweils bald tiefbraun. Die dünnschichtchromatographische Analyse zeigte neben dem erneut in geringem Maße entstandenen Enaminoketon 35 einen Fleck mit intensiver gelber Eigenfluoreszenz.

Nach Isolierung dieser Substanz mit Hilfe der Säulenchromatographie (Ausbeute nur ca. 8%) ergab die Auswertung der Spektren, daß es sich um ein durch eine unerwünschte Nebenreaktion entstandenes 1,4-Dihydropyridinderivat handelte.



35

113

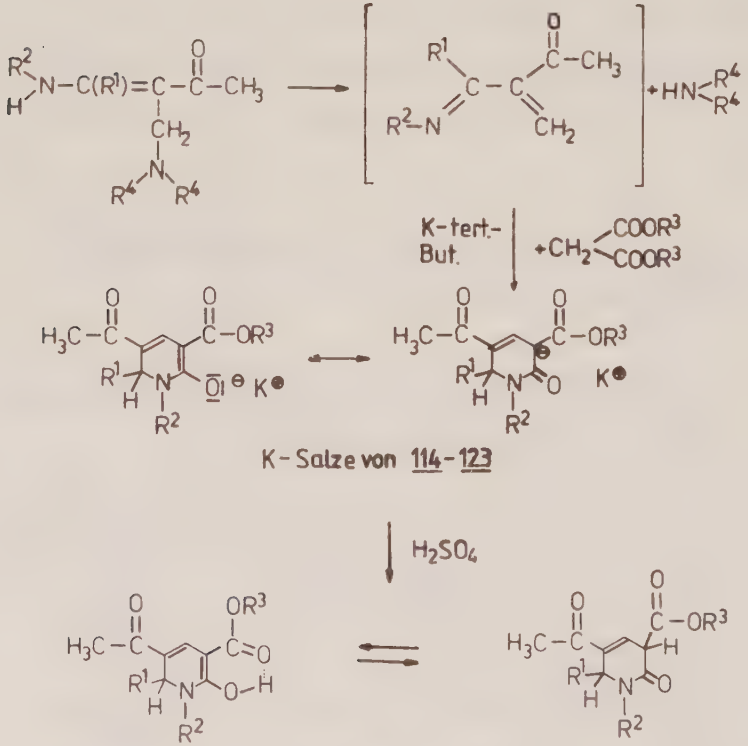
Die Reaktion wurde eingeleitet durch Kondensation des freigewordenen Benzylaminobutenons 35 mit freigesetztem Formaldehyd zu einer Alkylidenverbindung, die sich nach Art einer Michael-Addition mit einem weiteren Mol 35 umsetzt. Anschließend tritt unter Abspaltung von Benzylamin Ringschluß zum 1,4-Dihydropyridin 113 ein[32)62)63)].
Das erwartete Kondensationsprodukt mit Malonester konnte hingegen nicht nachgewiesen bzw. isoliert werden. Möglicherweise war es zunächst entstanden und zerfiel dann infolge Instabilität in seine Komponenten.
Da die Michael-Addition normalerweise neben einer polarisierten Doppelbindung in der Molekel des Akzeptors und reaktiven Wasserstoffatomen im Donatormolekül auch einen basischen Katalysator benötigt, wurden die folgenden Kondensationsreaktionen unter basischer Katalyse mit Kalium-tert.-Butylat durchgeführt.

6.1. Kondensationsreaktionen von Aminobutenon- und Aminopentenon-Mannichbasen mit Malonester

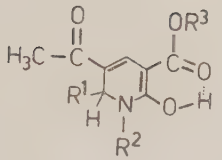
Die von N-sekundären Aminobutenonen abgeleiteten Dimethylaminomethyl-Mannichbasen 36, 41 und 46 und die Piperidinomethyl-Derivate der Aminopentenone 6 und 8 (hier waren

62) F.Micheel und W.Möller, Justus Liebigs Ann.Chem. 670, 63 (1963).
63) H.Böhme und G.Willinger, Arch.Pharm.(Weinheim) 302, 974 (1969).

die Piperidin-Mannichbasen besser zugänglich als die Dimethylamin-Verbindungen) wurden mit der äquimolaren Menge Kalium-tert.-Butylat und Malonester im Überschuß kurz aufgekocht. Bei den Aminopentenonen erwies sich ein Zusatz von Xylol als vorteilhaft (bessere Ausbeuten).
Während des Aufkochens fielen spontan gelbe, im Falle der Aminopentenonderivate stark hygroskopische Substanzen aus.



114-123



$R^1 = H$

R^3	$R^2 = CH_3$		CH_2
CH_3	114	115	116
C_2H_5	117	118	119

$R^1 = CH_3$

R^3	$R^2 = CH_3$	CH_2
CH_3	120	121
C_2H_5	122	123

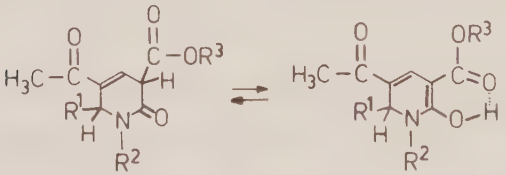
Es handelte sich dabei um die wasserlöslichen Kaliumsalze der 1,6-Dihydropyridine 114-123.

Diese wurden mit Ether gewaschen, in Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert. Die so freigesetzten "Säuren" wurden mit Ether oder Petrolether

ausgeschüttelt. Die so resultierenden doppelt vinylogen Carbonsäuren vom 1,6-Dihydropyridin-Typ fielen alle als gelbgrüne Nadelen an, die auf der DC-Platte intensive Eigenfluoreszenz zeigten. Sämtliche Substanzen waren sehr beständig und ergaben mit Fe^{3+}-Reagens eine tiefblaue Färbung.

Spektroskopische Untersuchungen (^{1}H-NMR)

Die ^{1}H-NMR-Spektren der Verbindungen 114-123 zeigen sowohl in DMSO-d_6 als auch in $CDCl_3$, daß in Lösung immer ein Gleichgewicht zweier tautomerer Formen vorliegt.



Keto-Form Enol-Form

Während die Meßzeiten keinen Einfluß auf die Einstellung des Gleichgewichts haben, wirkt sich die Art des Lösungsmittels entscheidend aus. Apolare Lösungsmittel wie $CDCl_3$ lassen fast ausschließlich die Enolform auftreten.
Im polaren DMSO-d_6 erreicht die Ketoform dagegen einen Anteil von bis zu 30%.
Der Grund für das Dominieren der Enolform dürfte an dessen Chelatcharakter liegen, der durch intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Carbonylgruppe und enolischem OH

hervorgerufen wird und für eine Stabilisierung sorgt.

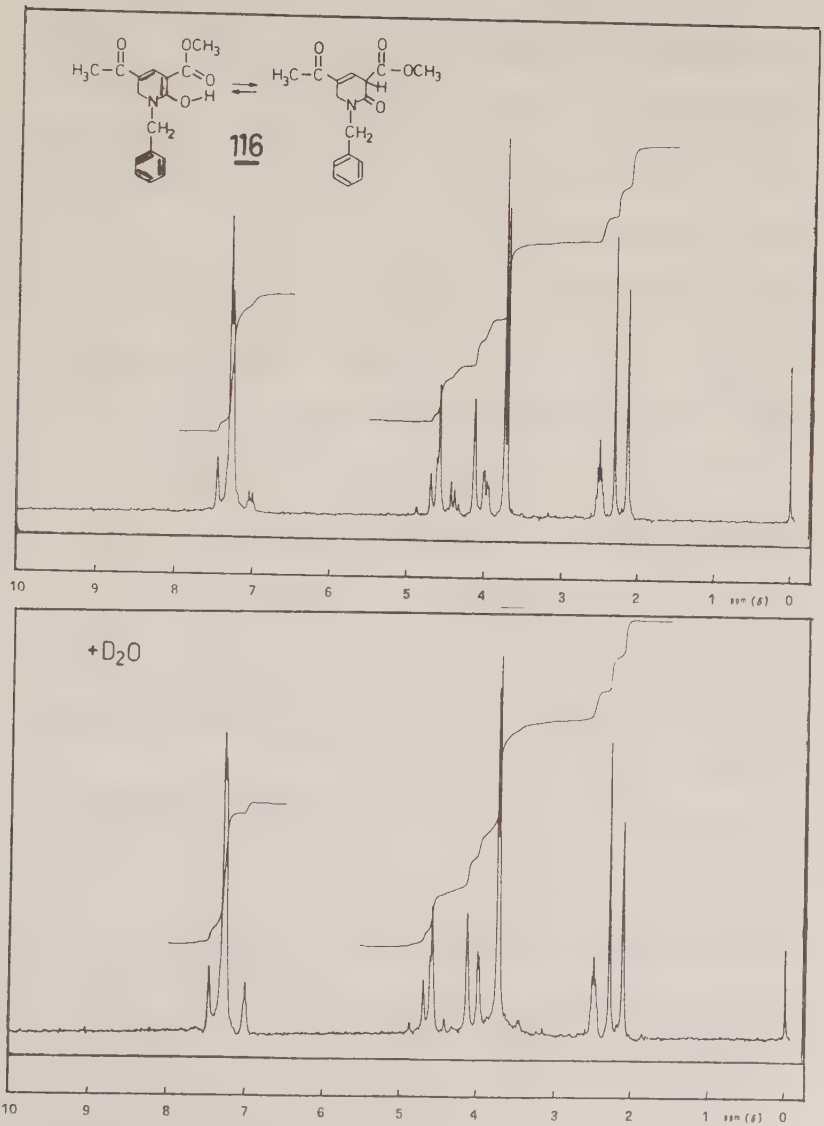


Abbildung 13: ^{1}H-NMR-Spektren von 116 in DMSO-d_6

Stellvertretend für die Kondensationsprodukte aus Aminobutenon-Mannichbasen soll hier das ^{1}H-NMR-Spektrum des Methylesters 116 in DMSO-d_6 diskutiert werden.
Die Spektren der Ethylester 117-119 sind weniger leicht zu interpretieren, da hier die Signale der Methylenprotonen der Ethoxygruppe mit denen der cyclischen Methylengruppe zusammenfallen.
Die Signale der Enolform erscheinen alle als Singuletts und sind einfach zuzuordnen. Das Methinproton tritt bei δ=7,49ppm in Resonanz. Die Signale für die benzylische und die cyclische Methylengruppe liegen bei δ=4,59 bzw. 4,14ppm. Methoxy- und CO-CH_3-Gruppe haben chemische Verschiebungen von δ=3,75 und 2,30ppm.
Viel komplizierter sind die Verhältnisse in der Ketoform. Durch eine allylische Kopplung mit dem olefinischen Proton (J=1,6Hz) und eine homoallylische Kopplung (J=4Hz) mit dem beweglichen Wasserstoff an C-3 erscheint die cyclische Methylengruppe schließlich als annäherndes Doppeldublett bei δ=4,01 und 3,96ppm.
Die Signale des olefinischen und des beweglichen Wasserstoffs an C-3 sind jeweils Multipletts, die bei δ=7,06 bzw. 4,40ppm in Resonanz treten.
Die Protonen der benzylischen Methylengruppe sind magnetisch nicht äquivalent und ergeben als AB-System zwei Dubletts bei δ=4,79 und 4,53ppm.
Das Spektrum der Ketoform ist nicht mehr vollständig als Spektrum 1.Ordnung anzusehen und daher in seiner Analyse

erschwert.

Bei den Kondensationsprodukten der Aminopentenon-Mannich-basen erleichtert die Methylsubstitution in Position 6 die Auswertung der Spektren.

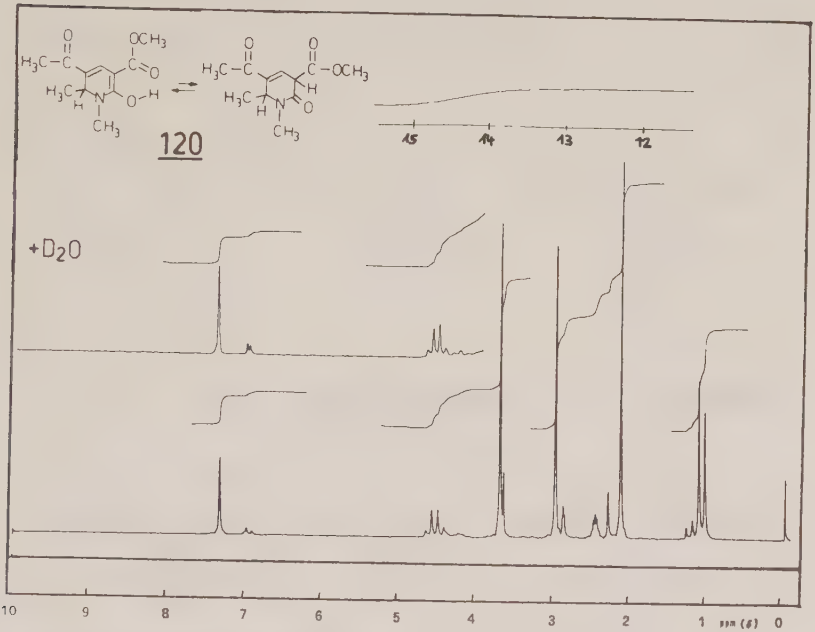


Abbildung 14: ^{1}H-NMR-Spektrum von 120 in DMSO-d_6

Das Spektrum von 120 in DMSO-d_6 zeigt für die Ketoform einen Anteil von etwa 10%.

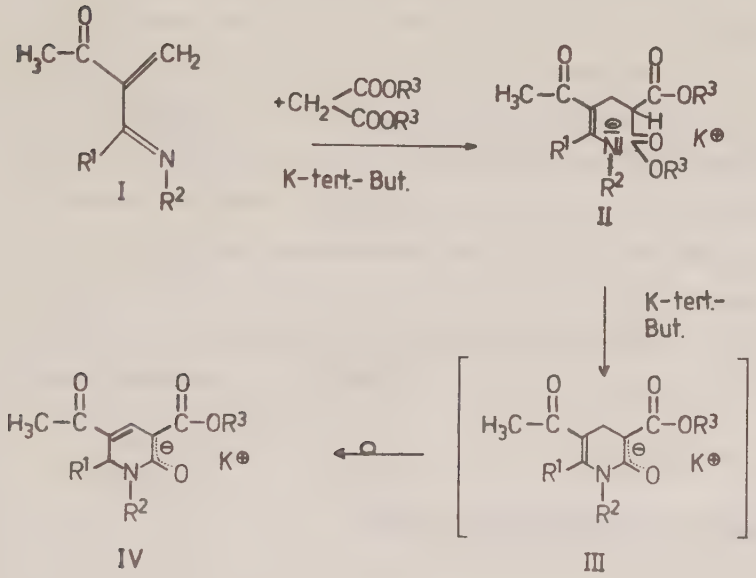
Die Kopplungen zwischen den Methylprotonen und dem vicinalen Proton an C-6 in Keto- und Enolform spalten die Signale des Protons zu einem Quadruplett (nicht zwischen

Keto- und Enolform differenziert) und die Signale der Methylgruppen zu Dubletts auf (Ketoform:δ=1,26ppm und Enolform δ=1,09ppm; J=6Hz).
Das Vorhandensein der beiden Asymmetriezentren an C-3 und C-6 der Ketoform erlaubt das Auftreten von Diastereomeren, die aber in den ^{1}H-NMR-Spektren nicht zu erkennen sind.

Diskussion des Reaktionsmechanismus

Entscheidend für das Gelingen der geschilderten Kondensationsreaktionen ist das Vorhandensein eines in vinyloger β-Stellung zum Aminstickstoff der Mannichbase befindlichen beweglichen Wasserstoffatoms.
Dieses ermöglicht die Eliminierung von sekundären Aminen unter Hinterlassung eines doppelt ungesättigten Systems (Schritt I). Sind im Reaktionsgemisch gleichzeitig CH-acide Verbindungen (z.B. Malonester) zugegen, so können diese mit dem durch Amineliminierung entstandenen ungesättigten Zwischenprodukt im Sinne einer 1,4-Addition reagieren (Schritt II).
Unter stark basischer Katalyse (K.-tert.-Butylat) erfolgt

dann in der Hitze eine kondensierende Cyclisierung, die wahrscheinlich primär zum Kaliumsalz des entsprechenden 1,4-Dihydropyridinderivats führt (Schritt III), das ebenfalls basisch katalysiert in die 1,6-Dihydropyridin-Verbindung umgelagert wird (Schritt IV).



Für die Kondensation von Aminobutenon- und Aminopentenon-Mannichbasen mit Malonester unter Katalyse von Kalium-tert.-Butylat ist also wahrscheinlich ein Dreistufen-Mechanismus, bestehend aus Amineliminierung, 1,4-Addition und Cyclisierung mit anschließender Umlagerung zu diskutieren.

6.1.1. Darstellung von 3,4-Dihydropyridonen

Bei der Darstellung der 1,6-Dihydropyridine 115 und 116 lösten sich die angefallenen gelben Kaliumsalze nicht wie erwartet vollständig in Wasser auf. Der nicht gelöste Anteil wurde jeweils isoliert und zeigte nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen eine einheitliche Zusammensetzung. Es wurde mehrmals aus Ether umkristallisiert. Schließlich resultierten farblose, sehr beständige Substanzen in äußerst geringer Ausbeute, die sich aber erhöhen ließ, wenn man nicht mit der äquimolaren, sondern nur mit der halben Menge Kalium-tert.-Butylat arbeitete. Es handelte sich bei den Substanzen um die als Zwischenprodukte bei der kondensierenden Cyclisierung entstehenden 1,4-Dihydropyridinderivate; allerdings ausschließlich in der Keto-Form auftretend (somit 3,4-Dihydropyridone).

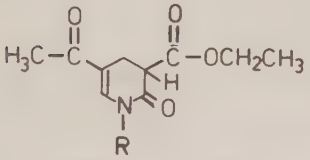
Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

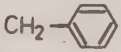
Die Elementaranalysen der neugewonnenen farblosen Substanzen ergaben die gleiche chemische Zusammensetzung wie die der gelbgrünen Verbindungen 115 und 116. Auch die jeweiligen Molpeaks in den Massenspektren deuteten auf identische Molmassen hin, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß die Fragmentierung nicht genau gleich verläuft.

Das unterschiedliche Verhalten bei der Dünnschichtchromatographie (bläuliche Eigenfluoreszenz im Gegensatz zu gelber Eigenfluoreszenz bei 115 und 116) schloß Strukturidentität aus.

^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren bewiesen schließlich, daß es sich um die 3,4-Dihydropyridone 124 und 125 handelte.



124: R =

125: R = 

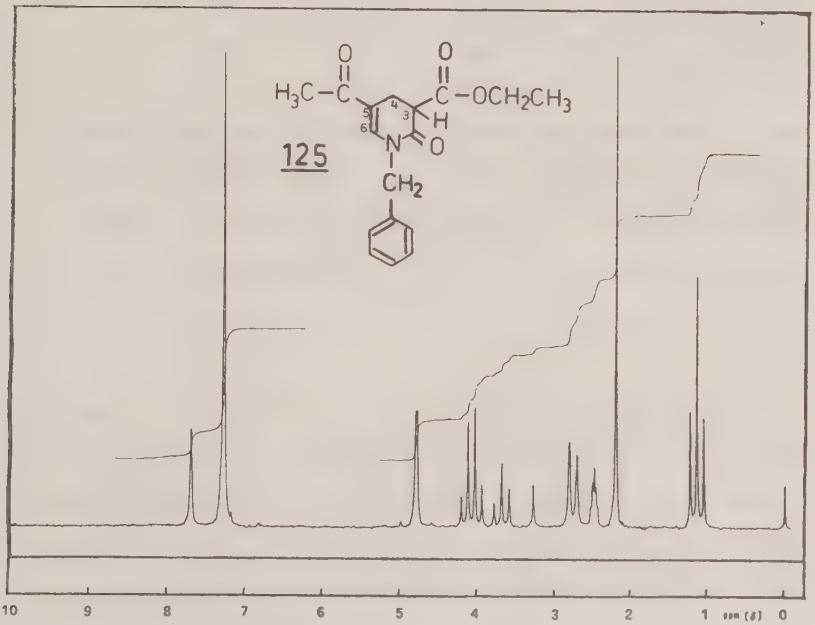


Abbildung 15: ^{1}H-NMR-Spektrum von 125 in DMSO-d_6

124 und 125 treten sowohl in DMSO-d_6 als auch in $CDCl_3$ nur in einer Species auf. Auch bei längeren Meßzeiten sind keine Tautomerisierungen zu beobachten.
Im Spektrum von 125 (s.Abb.15) erkennt man deutlich die vicinale Kopplung (J=8Hz), die das Proton in Position 3 als Triplett (δ=3,71ppm) und die Methylengruppe in Position 4 als Dublett (δ=2,77ppm) erscheinen läßt.
Damit ist einerseits das Vorliegen der Ketoform und andererseits die sp^3-Hybridisierung des C-4 Atoms gesichert.
Die Doppelbindung muß also zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 lokalisiert sein. Im Gegensatz zu den bisher dargestellten 3,6- liegen also hier erstmals 3,4-Dihydropyridone vor.

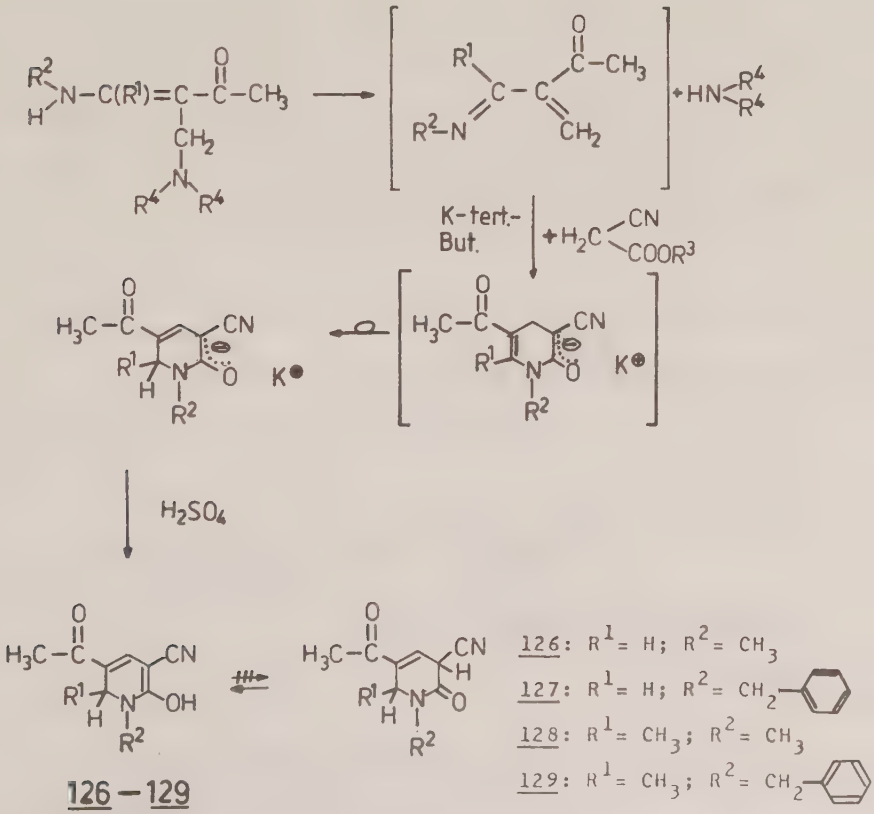
b) ^{13}C-NMR

Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 125 in DMSO-d_6 bestätigt das einheitliche Vorliegen der Ketoform. Im Off Resonance-Spektrum erscheint C-3 bei δ=46,48ppm als Dublett, während C-4 bei δ=22,04ppm als Triplett in Resonanz tritt.

Die Tatsache, daß sich das farblose 3,4-Dihydropyridon 125 durch Behandeln mit Kalium-tert.-Butylat in Xylol in das gelbgrüne 1,6-Dihydropyridin 116 umwandeln ließ, erhärtet noch einmal den für die Kondensationsreaktionen postulierten Reaktionsmechanismus (s.S.113,Schritt IV).

6.2. Kondensationsreaktionen mit Cyanessigester

Die Kondensationsreaktionen der Aminobutenon-Mannichbasen 36 und 46 sowie den vom Aminopentenon abgeleiteten Verbindungen 11 und 21 mit Cyanessigsäureethylester wurden in Analogie zu den Umsetzungen mit Malonester unter basischer Katalyse durchgeführt.



Während die Dimethylamin-Mannichbasen 36 und 46 mit einem großen Überschuß an Cyanessigester und der äquimolaren Menge Kalium-tert.-Butylat versetzt wurden, erwies sich bei den Piperidin-Mannichbasen 11 und 21 ein geringer Überschuß Cyanessigester in Xylol als günstig.
Nach kurzem Aufkochen unter Rückfluß erfolgte spontan der Ausfall der gelben bis orangefarbenen Kaliumsalze der Dihydropyridine 126 -129.
Die Salze von 126 und 127 erwiesen sich als sehr stabil, während die von 128 und 129 hygroskopisch waren und sofort weiterverarbeitet werden mußten. Der Zusatz von Xylol bei der Darstellung von 128 und 129 verhinderte ein totales Zusammenklumpen der Reaktionsprodukte.
Die angefallenen Kaliumsalze wurden mehrmals mit Ether gewaschen und dann in Wasser gelöst. Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure verschwand die tiefgelbe Farbe und es fielen spontan die blaßgelben freien, zweifach vinylogen Carbonsäuren 126-129 aus. Diese wurden größtenteils aus Methanol (128 ließ sich nur aus Wasser umkristallisieren) umkristallisiert und waren alle sehr stabil.
Auf der DC-Platte zeigten sie gelbe Eigenfluoreszenz.

Spektroskopische Untersuchungen

a) ^{1}H-NMR

Die ^{1}H-NMR-Spektren der Substanzen 126-129 in DMSO-d_6 ($CDCl_3$ ist wegen zu geringer Löslichkeit der Verbindungen ungeeignet)

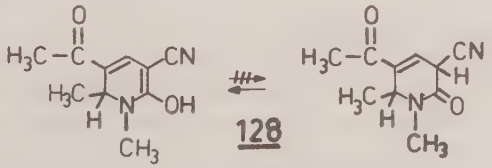
belegen, daß nur eine Species vorhanden ist und somit im Rahmen der Meßgenauigkeit keine Tautomerisierung nachzuweisen ist.

Es besteht kein Zweifel am Vorliegen der Enolform, da in keinem Fall ein Signal mit der erwarteten Multiplizität für das Methinproton in Position 3 beobachtet werden kann. Sehr breit erscheint im Spektrum von 128 das Signal des enolischen austauschbaren Protons bei δ≈8ppm. Die im Gegensatz zu den analogen Estern sehr hohe chemische Verschiebung des OH-Protons liegt sicher daran, daß hier eine intramolekulare Chelatbildung nicht möglich ist.

Die Kopplung der Substituenten in Position 6 (CH_3-Gruppe und H-Atom) zeigt, daß wieder 1,6-Dihydropyridine entstanden sind.

b) ^{13}C-NMR

Die Zuordnungen der Verbindungen 126-129 zur Enolform werden durch die ^{13}C-NMR-Spektren bestätigt.



128

5s	4s
2d	3d
3q	3q

Im Off Resonance Spektrum von 128 in DMSO-d_6 erkennt man

5 Singuletts, 2 Dubletts und 3 Quartetts. Das Molekül besitzt also neben 5 quartären- 2 tertiäre Kohlenstoffatome. Die Ketoform dagegen würde nur 4 quartäre und dafür 3 tertiäre C-Atome aufweisen.

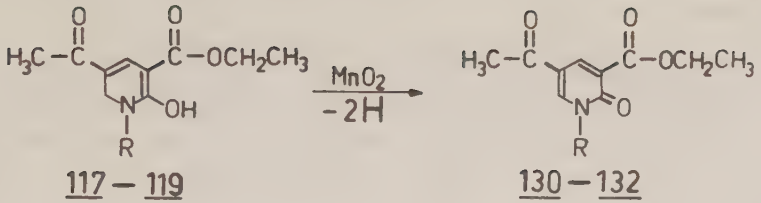
Erstaunlicherweise verlief die Fe^{3+}-Probe selbst in wäßriger Lösung bei 126, 127 und 129 negativ. Lediglich 128 zeigte eine positive Reaktion.

7. Oxidation der Kondensationsprodukte

Zum endgültigen Beweis der angenommenen Strukturen für die dargestellten Dihydropyridine wurden diese der Oxidation mit "aktiviertem" Braunstein bzw. 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon unterworfen.

7.1. Oxidation cyclischer Ester

Dazu wurden die gelbgrünen Dihydropyridine 117-119 in Chloroform gelöst, mit einem Überschuß an "aktivem" Mn(IV)-oxid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.



117 – 119 130 – 132

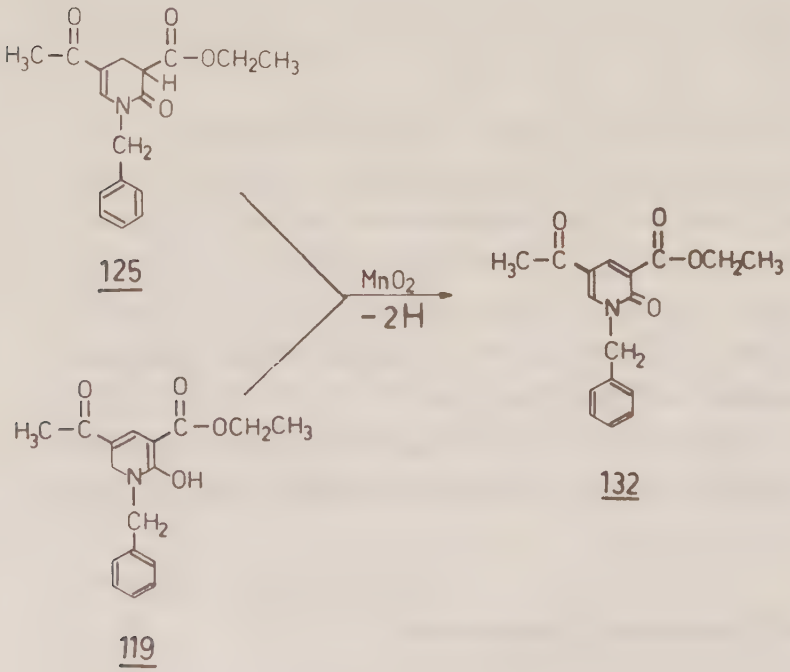
130: R = CH_3; 131: R = ; 132: R = CH_2

Durch Entnahme von Proben aus dem Reaktionsgemisch in gewissen Zeitabständen konnte man feststellen, wie sich die Lösung nach und nach entfärbte und nach ca. 3 min völlig farblos war.
Während die Ausgangssubstanzen auf der DC-Platte gelbe Eigenfluoreszenz zeigten, fluoreszierten die Reaktionsprodukte mit bläulicher Farbe.
Nach dem Filtrieren und Einengen resultierten farblose voluminöse Nadeln. Die so dargestellten Pyridone 130-132 waren sehr stabil.

Spektroskopische Untersuchungen

Die ^{1}H-NMR-Spektren von 130-132 in $CDCl_3$ bestätigen die angenommenen Strukturen.
Im Spektrum von 130 sind neben den Singuletts für N-CH_3-Gruppe (δ=3,67ppm) und CO-CH_3-Gruppe (δ=2,49ppm) die Dubletts der beiden aromatischen Protonen zu sehen (δ=8,60

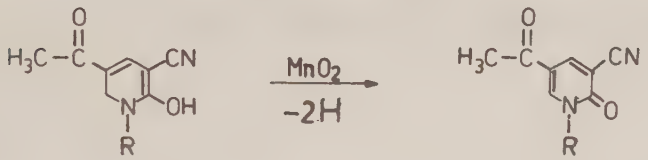
bzw. 8,38ppm). Eine allylische Kopplung (J=3Hz) ist hier verantwortlich für die Aufspaltung der Signale.
Wenn die postulierten Strukturen für das farblose 3,4-Dihydropyridon 125 und das gelbgrüne 1,6-Dihydropyridin 119 tatsächlich zutreffen, müßten bei der Oxidation beider Substanzen mit MnO_2 identische Produkte resultieren.



In der Tat hatte das Oxidationsprodukt von 125 exakt die gleichen analytischen Daten wie die schon vorher aus 119 dargestellte Verbindung 132. Die chemische Struktur beider Substanzen ist damit endgültig gesichert.

7.2. Oxidation cyclischer Nitrile

Die Oxidation der cyclischen Nitrile 126 und 127 mit "aktivem" Braunstein ergab die 3-Cyano-Pyridone 133 und 134.



126, 127 133, 134

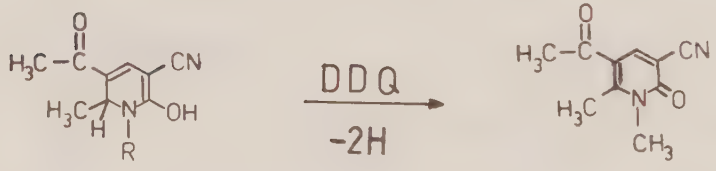
133: R = CH_3; 134: R = CH_2–

Trotz der geringen Löslichkeit der Ausgangsverbindungen wurden auch hier die Umsetzungen in $CHCl_3$ durchgeführt. Die gelben Dihydropyridine gingen dabei nach und nach in Lösung und konnten so zu den farblosen Pyridonen oxidiert werden. Auf der DC-Platte ließ sich der Verlauf der Reaktion genau verfolgen. Die gelbe Eigenfluoreszenz von 126 und 127 schlug allmählich um in ein bläuliches Fluoreszieren von 133 und 134.

Nach Ablauf der Reaktion (ca. 30 Min) wurde filtriert und eingeengt. Aus der konzentrierten Lösung kristallisierten dann die farblosen, sehr beständigen Pyridone 133 und 134 aus. Die Ausbeuten lagen bei etwa 70%.

Spektroskopische Untersuchungen

Die beiden aromatischen Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum von 133 zeigen in $CDCl_3$ die gleiche chemische Verschiebung (δ=8,34ppm), während in DMSO-d_6 erwartungsgemäß (s.130) zwei Dubletts auftreten. Die Singuletts für N-CH_3- und CO-CH_3-Gruppe liegen bei δ=3,62 bzw. 3,48ppm.



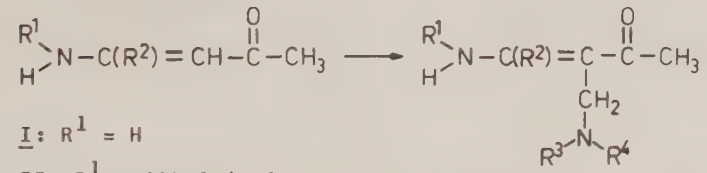
128 130

Die 5-Methyldihydropyridine ließen sich mit "aktivem" MnO_2 entweder gar nicht oder nur mit ganz geringen Ausbeuten oxidieren.
Am Beispiel der Verbindung 128 konnte aber gezeigt werden, daß eine Dehydrierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon[64] zum entsprechenden Pyridon 130 möglich ist.

64) P.P.Fu und R.G.Harvey, Chem.Rev. 78, 317 (1978).

8. Zusammenfassung

Offenkettige vinyloge Säureamide wurden erstmals den Bedingungen der Aminomethylierung unterworfen.

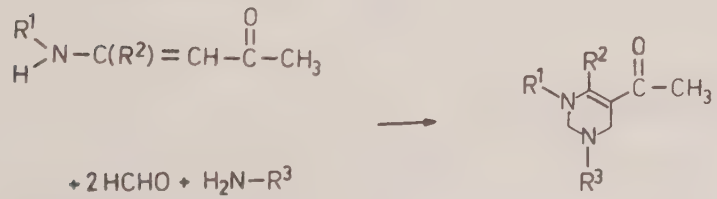


I: R^1 = H

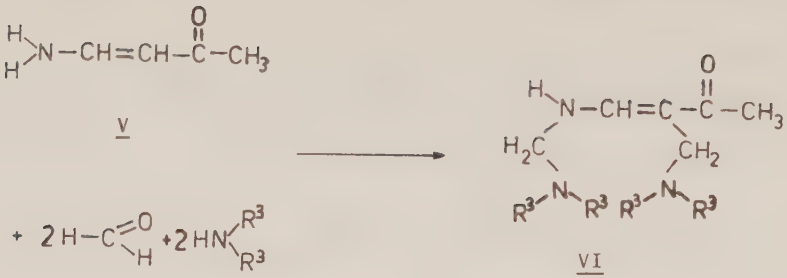
II: R^1 = Alkyl;Aryl

III

N-primäre und N-sekundäre Enaminone I bzw. II reagierten dabei nicht dem Vinylogieprinzip entsprechend unter Bildung von N-Mannichbasen, sondern nach dem push pull Konzept und ergaben bisher unbekannte Aminomethylierungsprodukte vom Typ III.



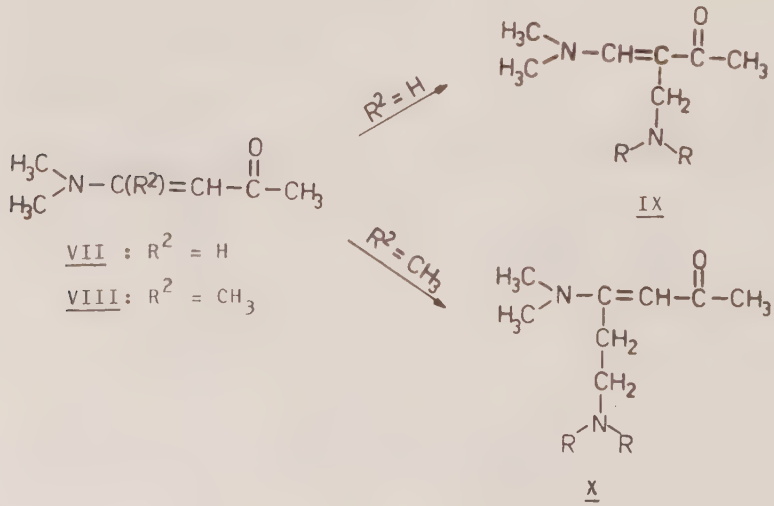
IV



V

VI

Daß dennoch eine NH-Acidität in I und II grundsätzlich vorhanden war, bewies die Darstellung cyclischer Mannichbasen vom Tetrahydropyrimidintyp IV aus N-sekundären Enaminoketonen, wie auch die Entstehung von Bis-Mannichbasen VI bei der Aminomethylierung von 4-Aminobutenon (V).
Für den Verlauf der Reaktion bei den N-tertiären Enaminonen war die Substitution am Alken (R^2) von entscheidender Bedeutung.



VII : R^2 = H

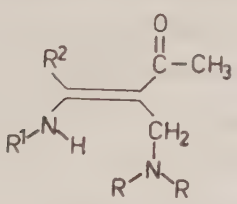
VIII: R^2 = CH_3

IX

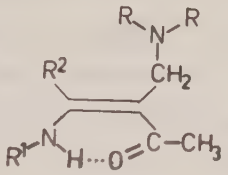
X

4-Dimethylaminobutenon (VII) lieferte trotz des Fehlens eines beweglichen Wasserstoffs am Stickstoff C-Mannichbasen IX, während das 4-Dimethylaminopentenon (VIII) als vinyloges Keton zu X aminomethyliert wurde.

Die Aminomethylierungsprodukte konnten prinzipiell als E/Z-Isomere vorliegen.

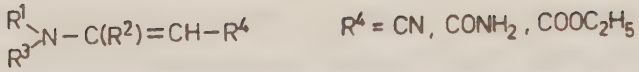


E-Form



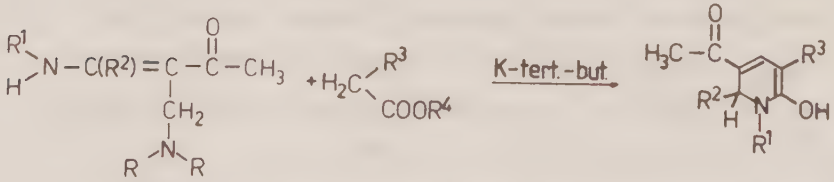
Z-Form

Tatsächlich traten 4-Aminopentenonderivate in Lösung jedoch immer nur in einer Species auf. Waren intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen CO- und NH-Gruppe möglich, existierte(im Rahmen der Meßgenauigkeit) nur die stabilere Z-Form. N-disubstituierte Verbindungen kamen nur in der begünstigten E-Form vor.
4-Aminobutenonderivate, die chelatisieren konnten, lagen in Lösung immer im Gleichgewicht von E- und Z-Form vor, wobei die E-Konfiguration stets dominierte.
Mannichbasen des N-tertiären Enaminons zeigten nur die E-Form.



XI

Unter Veränderung der Elektronen-Akzeptorgruppe dargestellte push pull Alkene XI verhielten sich bei der Aminomethylierung wie die vinylogen Säureamide und wurden C-substituiert. Diese Mannichbasen zeigten in Lösung nur eine Konfiguration. Waren intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen CO- und NH-Gruppe möglich, so resultierte ausschließlich die Z-Form. Andernfalls war jeweils nur das E-Isomer zu erkennen, mit Ausnahme der Aminoacrylnitril-Mannichbasen, die aufgrund sterischer Gegebenheiten ausschließlich die Z-Form bildeten.



XII

Durch eine Eintopfreaktion von N-sekundären Aminobutenon- und Aminopentenon-Mannichbasen mit Malonester und Cyanessigester unter basischer Katalyse wurden erstmals die entsprechenden 1,6-Dihydropyridinderivate XII zugänglich. Ihre Struktur wurde spektroskopisch und durch Dehydrierung zu Pyridonen gesichert.

Herrn Prof. Dr. H. Kessler, Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main sowie Herrn Dr. G. Zimmermann danke ich für die Durchführung der NOE-Experimente.

Den technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie danke ich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Linström-Apparatur, unkorrigiert in °C.

Elementaranalysen: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf und Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach.

IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177; gemessen in KBr, wenn nichts anderes angegeben.

NMR-Spektren

a) 60 MHz ^{1}H-NMR-Spektren Hitachi/Perkin-Elmer R 24B

b) 80 MHz ^{1}H-NMR-Spektren Varian CFT 20

c) 20 MHz ^{13}C-NMR-Spektren Varian CFT 20

Chemische Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS.

Massenspektren: Finnigan 3500 Quadrupole

Ionisierungsenergie 70 eV

Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254 der Fa. Merck, Darmstadt, Laufstrecke 10 cm.

Fließmittel (ml/ml):

1) Chloroform 90 / Aceton 10 / Ethanol 10

2) Methanol 100

3) Methanol 95 / konz. NH_3 5

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm, Eigenfluoreszenz bei 366 nm und Dragendorffs Reagenz[65].

Verzeichnis der Abkürzungen

s	Singulett
d	Dublett
dd	Doppeldublett
t	Triplett
q	Quadruplett
m	Multiplett
J	Kopplungskonstante
M^+	Molekülion

65) H.Thies und W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

Darstellung der Aminopentenone 1, 6, 7 und 8

0,5 mol 2,4-Pentandion wurden mit 0,5 mol Amin, 0,1 g p-Toluolsulfonsäure und 100 ml Toluol versetzt und am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt[50].
Bei gasförmigen Aminen verwendete man zur Kondensation des Rücklaufs einen Intensivkühler und leitete das Amin durch einen seitlichen Ansatz am Kolben ein. Wurde kein Reaktionswasser mehr abgeschieden, schüttelte man zur Beseitigung von Toluolsulfonsäure zweimal mit wenig Wasser aus, trocknete über Na_2SO_4, destillierte das Lösungsmittel ab und fraktionierte den Rückstand im Vakuum.
Auf diese Weise wurden folgende Enaminone erhalten:
4-Amino-3-penten-2-on (1): $Sdp._{15}$ 93°, Lit.[7] 203-209°, Ausb.: 65%.
4-Methylamino-3-penten-2-on (6): Schmp.: 43°, Lit.[22] 42-43°, Ausb.: 80%.
4-Anilino-3-penten-2-on (7): Schmp.: 50°, Lit.[24] 51-53°, Ausb.: 60%.
4-Benzylamino-3-penten-2-on (8): $Sdp._{10}$ 176°, Lit.[23] $Sdp._{17}$ 183°, Ausb.: 72%.

Darstellung der 4-Amino-(2-6), 4-Methylamino-(9-13), 4-Anilino-(14-18) und 4-Benzylamino-(19-23)- pentenon-Mannichbasen (allg. Vorschrift)

0,025 mol 1 bzw. 6, 7 oder 8, 0,025 mol sekundäres Amin und 1,9 g (=0,025 mol) 40proz. wäßrige Formaldehydlösung wurden zuammengegeben, wobei sich die Gemische erwärmten.

Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur erfolgte Zugabe von etwa 10 ml Benzol, das sofort im Vakuum am Rotationsverdampfer abgezogen wurde; diese Verfahrensweise wurde so oft wiederholt bis sich die Lösung bei Benzolzugabe nicht mehr trübte. Die so erhaltenen Mannichbasen waren entweder ölig oder kristallisierten z.T. direkt, z.T. nach Reinigung über die Perchlorate aus.

4-Amino-3-dimethylaminomethyl-3-penten-2-on (2)

Schmp.:42° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 44% d.Th.

Rf: 0,26 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3290, 3130, 2960, 2940, 2860, 2810, 2760, 1590, 1480, 1350, 1270, 1220, 1180.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 2,95 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,10 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,08 (s,3H,=C-CH_3), 1,98 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 156(25;M^+), 141(5), 124(8), 113(23), 112(100), 98(10), 96(13), 82(23), 70(71).

$C_8H_{16}N_2O$ (156,2) Ber. C 61,50 H 10,32 N 17,95

Gef. C 61,37 H 10,35 N 17,79

4-Amino-3-pyrrolidinomethyl-3-penten-2-on (3)

Schmp.: 84° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 51% d.Th.

Rf: 0,32 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3290, 3130, 2970, 2830, 2780, 1590, 1480, 1345, 1265, 1210, 1120, 970.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,2 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,20 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,7-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,10 (s,3H,=C-CH_3), 2,00 (s,3H,CO-CH_3), 1,8-1,5 (m,4H, N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 182(28;M^+), 167(14), 165(18), 139(7), 113(37), 112(68), 98(12), 70(100).

$C_{10}H_{18}N_2O$ (182,3) Ber. C 65,90 H 9,95 N 15,37

Gef. C 65,93 H 10,00 N 15,37

4-Amino-3-piperidinomethyl-3-penten-2-on (4)

Schmp.: 88° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 76% d.Th.

Rf: 0,45 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3280, 3120, 2940, 2850, 2760, 1600, 1350, 1340, 1275, 1105.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,2 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,00 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,40-2,05 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,10 (s,3H,=C-CH_3), 2,00 (s,3H,CO-CH_3), 1,70-1,20 (m,6H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S. 229

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 196)11;M^+), 181(3), 153(3), 113(7), 112(42), 98(12), 96(7), 84(100).

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3) Ber. C 67,31 H 10,27 N 14,27

C 67,40 H 10,50 N 14,34

4-Amino-3-morpholinomethyl-3-penten-2-on (5)

Schmp.: 75° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 54% d.Th.

Rf: 0,45 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3330, 3160, 2860, 2800, 2760, 1600, 1485, 1350, 1280, 1220, 1110.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,7-3,4 (m,4H,O-CH_2), 3,05 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,45-2,20 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,10 (s,3H,=C-CH_3), 2,00 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 198(10;M^+), 125(7), 113(24), 112(100), 98(7), 87(7), 86(18).

$C_{10}H_{18}N_2O_2$ (198,3) Ber. C 60,58 H 9,15 N 14,13

Gef. C 60,85 H 9,19 N 14,10

4-Methylamino-3-dimethylaminomethyl-3-penten-2-on (9)

Schmp.: Hydrochlorid 96° (Methanol/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 70% d.Th.

Rf: 0,3 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = ($CHCl_3$) = 2980, 2950, 2860, 2820, 2770, 2720, 1600, 1560, 1360, 1270.

^{1}H-NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): δ/ppm = 12,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,05 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,95 (d,3H, HN-CH_3), 2,20 (s,9H,H_3C-N-CH_3 und CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 170(17;M^+), 155(3), 126(100), 110(40), 98(16), 82(40), 68(64).

$C_9H_{18}N_2O$ (170,3) Ber. C 63,48 H 10,65 N 16,45

Gef. C 63,41 H 10,75 N 16,25

4-Methylamino-3-pyrrolidinomethyl-3-penten-2-on (10)

Schmp.: 77° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 59% d. Th.

Rf: 0,6 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3000, 2960, 2920, 2880, 2830, 2760, 1600, 1565, 1420, 1270, 1130.

^{1}H-NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): δ/ppm = 12,3 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,24 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,90 (d,3H, N-CH_3), 2,7-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,15 (s,3H,=C-CH_3), 2,05 (s,3H,CO-CH_3), 1,9-1,6 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 196(19;M^+), 181(6), 165(7), 153(6), 126(100), 110(46), 84(28), 82(44).

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3) Ber. C 67,31 H 10,27 N 14,27

Gef. C 67,31 H 10,25 N 14,28

4-Methylamino-3-piperidinomethyl-3-penten-2-on (11)

Schmp.: 100° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 76% d.Th.

Rf: 0,62 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 2990, 2940, 2850, 2770, 2750, 2720, 1595, 1550, 1480, 1290, 1260, 1250.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 12,3 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,05 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,90 (d,3H, N-CH_3), 2,5-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,10 (s,3H,=C-CH_3), 2,05 (s,3H,CO-CH_3), 1,7-1,3 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.229

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 210(14;M^+), 195(2), 136(5), 127(22), 126(100), 112(7), 110(13), 98(8).

$C_{12}H_{22}N_2O$ (210,3) Ber. C 68,45 H 10,54 N 13,32

Gef. C 68,43 H 10,53 N 13,32

4-Methylamino-3-morpholinomethyl-3-penten-2-on (12)

Schmp.: 110° (Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 60% d.Th.

Rf: 0,55 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3460, 2970, 2940, 2860, 2780, 1600, 1555, 1450, 1290, 1260, 1115.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 12,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,75-3,50 (m,4H,O-CH_2), 3,15 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,95 (d,3H,N-CH_3), 2,5-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,15 (s,3H,=C-CH_3), 2,05 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 212(6;M^+), 197(1), 169(2), 139(4), 127(10), 126(100), 110(12), 84(15).

$C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212,3) Ber. C 62,23 H 9,50 N 13,20
Gef. C 62,18 H 9,52 N 13,23

4-Methylamino-3-hexamethyleniminomethyl-3-penten-2-on (13)

Schmp.: 70° (Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 68% d.Th.

Rf: 0,62 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 2930, 2850, 2760, 1600, 1565, 1445, 1350, 1270, 1240.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 12,3 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,20 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,90 (d,2H, N-CH_3), 2,7-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,15 (2,3H,=C-CH_3), 2,05 (s,3H,CO-CH_3), 1,8-1,4 (m,8H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 224(14;M^+), 209(5), 194(2), 150(7), 127(21), 126(100), 110(31), 98(23).

$C_{13}H_{24}N_2O$ (224,3) Ber. C 69,61 H 10,79 N 12,49
Gef. C 69,90 H 10,70 N 12,42

4-Anilino-3-dimethylaminomethyl-3-penten-2-on (14)

Schmp.: Hydrochlorid 111° (Methanol/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 48% d.Th.

Rf: 0,35 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2980, 2950, 2860, 2820, 2770, 1590, 1565, 1500, 1360, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 14,0 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,5-7,0 (m,5H,aromat.H), 3,15 (s,2H, $=C-CH_2-N$), 2,30 (s,6H,$H_3C-N-CH_3$), 2,25 (s,3H,$=C-CH_3$), 2,15 (s,3H,$CO-CH_3$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 132(<1;M^+), 187(20), 172(10), 144(25), 140(8), 130(25), 118(58), 103(9), 77(100).

$C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3) Ber. C 72,39 H 8,68 N 12,06
Gef. C 72,54 H 8,67 N 12,04

4-Anilino-3-pyrrolidinomethyl-3-penten-2-on (15)

Schmp.: 65° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 34% d.Th.

Rf: 0,39 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 2960, 2910, 2840, 2780, 1585, 1555, 1420, 1355, 1265.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 13,8 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4-7,0 (m,5H,aromat.H), 3,32 (s,2H, $=C-CH_2-N$), 2,57-2,30 (m,4H,$N-\underline{CH_2}-CH_2$), 2,27 (s,3H,$=C-CH_3$), 2,12 (s,3H,$CO-CH_3$), 1,80-1,63 (m,4H,$N-CH_2-\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 258(1;M^+), 187(27), 186(16), 172(13), 166(13), 144(27), 118(64), 77(100).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,4) Ber. C 74,37 H 8,58 N 10,84
Gef. C 73,97 H 8,53 N 10,74

4-Anilino-3-piperidinomethyl-3-penten-2-on (16)

Schmp.: 53° (Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 47% d.Th.

Rf: 0,42 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3460, 2940, 2860, 2800, 2770, 1595, 1585, 1500, 1470, 1350, 1275.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 13,9 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,6-7,0 (m,5H,aromat.H), 3,15 (s,2H, $=C-CH_2-N$), 2,6-2,3 (m,4H,$N-\underline{CH_2}-CH_2$), 2,25 (s,3H,$=C-CH_3$), 2,10 (s,3H,$CO-CH_3$), 1,8-1,3 (m,6H,$H_2C-(\underline{CH_2})_3-CH_2$).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S. 229

Massenspektrum: m/e (rel.Int!/%) = 272(3;M^+), 187(35), 175(29), 160(79), 144(36), 132(31), 118(79), 84(46), 77(100).

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4) Ber. C 74,96 H 8,88 N 10,28

Gef. C 75,21 H 8,72 N 10,30

4-Anilino-3-morpholinomethyl-3-penten-2-on (17)

Schmp.: 99° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 35% d.Th.

Rf: 0,57 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 2980, 2960, 2940, 2860, 2800, 1585, 1560, 1500, 1420, 1350.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 13,95 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,55-6,95 (m,5H,aromat.H), 3,8-3,5 (m,4H,$O-CH_2$), 3,20 (s,2H,$=C-CH_2-N$), 2,6-2,3 (m,4H,$N-\underline{CH_2}-CH_2$), 2,25 (s,3H,$=C-CH_3$), 2,10 (s,3H,$CO-CH_3$).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.229

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 274(1;M^+), 188(54), 187(42), 182(29), 172(21), 144(54), 130(42), 118(88), 77(100).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (274,4) Ber. C 70,03 H 8,08 N 10,21

Gef. C 70,03 H 8,08 N 10,23

4-Anilino-3-hexamethyleniminomethyl-3-penten-2-on (18)

Schmp.: Perchlorat 107° (Methanol/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 24% d.Th.

Rf: 0,5 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = ($CHCl_3$) = 3000, 2930, 2860, 1590, 1555, 1500, 1420, 1355, 1280.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 14,0 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,5-7,0 (m,5H,aromat.H), 3,30 (s,2H, $=C-CH_2-N$), 2,8-2,4 (m,4H,$N-\underline{CH_2}-CH_2$), 2,28 (s,3H,$=C-CH_3$), 2,13 (s,3H,$CO-CH_3$), 1,8-1,5 (m,8H,$H_2C-(\underline{CH_2})_4-CH_2$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 286(1;M^+), 172(17), 160(39), 144(32), 130(36), 118(82), 112(72), 77(100).

$C_{18}H_{26}N_2O$ (286,4) Ber. C 75,49 H 9,15 N 9,78

Gef. C 75,67 H 9,30 N 9,97

4-Benzylamino-3-dimethylaminomethyl-3-penten-2-on (19)

Schmp.: Hydrochlorid 95° (Methanol/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 62% d.Th.

Rf: 0,3 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2980, 2940, 2860, 2820, 2770, 2720, 1595, 1555, 1470, 1455, 1355, 1265, 1180.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 12,9 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4-7,2 (m,5H,aromat.H), 4,50 (d, 2H,CH_2-Ph.), 3,05 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,20 (s,9H,H_3C-N-CH_3 und =C-CH_3), 2,05 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ fehlt, 209(10), 202(13), 189(40), 186(32), 174(29), 158(23), 112(100), 99(42).

$C_{15}H_{22}N_2O$ (246,3) Ber. C 73,15 H 9,00 N 11,37
Gef. C 73,31 H 9,08 N 11,38

4-Benzylamino-3-pyrrolidinomethyl-3-penten-2-on (20)

Schmp.: 66° (Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 57% d.Th.

Rf: 0,72 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3060, 3040, 2960, 2870, 2780, 2670, 1600, 1570, 1495, 1450, 1370, 1350, 1290.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 12,7 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4-7,2 (m,5H,aromat.H), 4,50 (d, 2H,CH_2-Ph.), 3,30 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,7-2,4 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,20 (s,3H,=C-CH_3), 2,10 (s,3H,CO-CH_3), 1,9-1,5 (m,4H, N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 272(<1;M^+), 229(<1), 202(19), 186(9), 181(31), 158(7), 112(7), 91(100).

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4) Ber. C 74,96 H 8,88 N 10,28
Gef. C 74,75 H 8,91 N 10,20

4-Benzylamino-3-piperidinomethyl-3-penten-2-on (21)

Schmp.: 71° (Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 60% d.Th.

Rf: 0,62 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3060, 3030, 2940, 2850, 2760, 2720, 1595, 1575, 1455, 1340, 1270, 1250, 1200.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 12,7 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4-7,2 (m,5H,aromat.H), 4,50 (d, 2H,CH_2-Ph.),3,10 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,5-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,15 (s,3H,=C-CH_3), 2,05 (s,3H,CO-CH_3), 1,7-1,3 (m,6H, H_2C-($\underline{CH_2}$)-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.229

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 286(1;M^+), 243(1), 202(14), 195(17), 186(8), 158(6), 98(9), 91(100).

$C_{18}H_{26}N_2O$ (286,4) Ber. C 75,49 H 9,15 N 9,78

Gef. C 75,34 H 9,31 N 9,70

4-Benzylamino-3-morpholinomethyl-3-penten-2-on (22)

Schmp.: 92° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 72% d.Th.

Rf: 0,69 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3035, 2980, 2940, 2890, 2850, 2800, 2760, 1595, 1575, 1450, 1350, 1280, 1265.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 12,8 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4-7,1 (m,5H,aromat.H), 4,45 (d, 2H,CH_2-Ph.), 3,7-3,5 (m,4H,O-CH_2), 3,15 (s,2H,=C-CH_2-N),

2,5-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,15 (s,3H,=C-CH_3), 2,05 (s,3H, CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 288(<1;M^+), 273(<1), 202(24), 197(19), 186(6), 158(5), 91(100).

$C_{17}H_{24}N_2O_2$ (288,4) Ber. C 70,80 H 8,39 N 9,71
Gef. C 70,61 H 8,48 N 9,60

4-Benzylamino-3-hexamethyleniminomethyl-3-penten-2-on (23)

Schmp.: 36° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 84% d.Th.

Rf: 0,6 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3070, 3030, 2930, 2860, 2780, 1595, 1495, 1455, 1350, 1270, 1240.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 12,7 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,4-7,1 (m,5H,aromat.H), 4,50 (d, 2H,CH_2-Ph.), 3,20 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,7-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,15 (s,3H,=C-CH_3), 2,05 (s,3H,CO-CH_3), 1,7-1,4 (m,8H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 300(<1;M^+), 209(10), 189(74), 174(29), 158(18), 146(31), 112(100), 99(59).

$C_{19}H_{28}N_2O$ (300,4) Ber. C 75,97 H 9,40 N 9,33
Gef. C 76,03 H 9,55 N 9,33

Darstellung der Tetrahydropyrimidine 24 und 25

0,02 mol Enaminoketon 6 bzw. 8, 0,02 mol wäßrige Methylaminlösung und 3 g (=0,04 mol) wäßrige, 40proz. Formaldehydlösung wurden zusammengegeben und entsprechend der Darstellung der offenkettigen Mannichbasen verfahren. Aus den resultierenden Ölen wurden die Pikrate dargestellt. Nach dem Freisetzen der Basen kristallisierte 24 aus, während 25 ölig blieb.

(1,3,4-Trimethyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (24)

Schmp.: 55° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 46% d.Th.

Rf: 0,43 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2950, 2800, 2770, 2740, 1620, 1615, 1530, 1415, 1395, 1340, 1320, 1240.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 3,83 (s,2H,N-CH_2-N), 3,47 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,95 (s,3H,3-N-CH_3), 2,40 (s,6H, =C-CH_3 und 1-N-CH_3), 2,04 (s,3H,CO-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.229

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 168(39;M^+), 153(60), 138(37), 126(43), 113(47), 110(100), 98(76), 96(87).

$C_9H_{16}N_2O$ (168,2) Ber. C 64,25 H 9,59 N 16,65

Gef. C 64,03 H 9,59 N 16,52

(1,4-Dimethyl-3-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (25)

Schmp.: Pikrat 125° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbes Öl

Ausbeute: 35% d.Th.

Rf: 0,5 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2960, 2860, 2800, 1630, 1530, 1490, 1420, 1380, 1300, 1260, 1145.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,45-6,95 (m,5H,aromat.H), 4,10 (s,2H,N-CH_2-N), 3,55 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,45 (s,2H, N-CH_3), 2,10 (s,3H,=C-CH_3), 2,08(s,3H,CO-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.229

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 230 (<1;M^+), 215(<1), 187(9), 172(8), 144(15), 130(38), 118(38), 85(65), 83(100).

$C_{14}H_{18}N_2O$ (230,3) Ber. C 73,01 H 7,88 N 12,16

Gef. C 72,31 H 7,82 N 12,18

Darstellung von 4,6-Dimethylamino-3-hexen-2-on (27)

0,02 mol N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid wurden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert, mit 0,02 mol 26 (in Acetonitril gelöst) versetzt und 30 Min. bei Eiskühlung gerührt. Im Verlauf der Reaktion löste sich das Reagenz zunächst auf , und das aminomethylierte Produkt kristallisierte dann spontan als Hydrochlorid aus.

4,6-Dimethylamino-3-hexen-2-on (27)

Schmp.: Hydrochlorid 112° (Methanol/Ether)

Base: gelbliches Öl

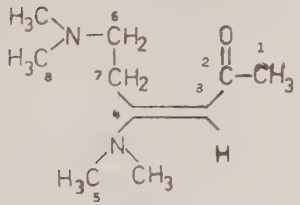
Ausbeute: 40% d.Th.

Rf: 0,45 (Fließm.1)

IR-Spektrum: (Hydrochlorid) ν/cm^{-1} = 3020, 3010, 2950, 2640, 2600, 2580, 2530, 2480, 1620, 1550, 1435, 1305.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 5,01 (s,1H,C=CH), 3,33-3,04 (m,2H,=C-CH_2), 2,98 (s,6H,=C-N-$(CH_3)_2$), 2,55-2,39 (m,2H,N-CH_2-CH_2), 2,34 (s,6H,CH_2-N-$(CH_3)_2$). 2,07 (s,3H,CO-CH_3).

^{13}C-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =



C^1 31,39; C^2 191,52; C^3 94,26
C^4 162,62; C^5 39,35; C^6 56,56
C^7 25,28; C^8 44,43.

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 184(2;M^+), 141(4), 124(2), 98(6), 82(2), 70(3), 58(100).

$C_{10}H_{20}N_2O$ x HCl (220,7)

Ber. C 54.41 H 9,59 N 12,69

Gef. C 53,99 H 9,72 N 12,72

Darstellung von 4-Amino-3-buten-2-on (28)

Die Darstellung von 28 nach der Vorschrift von Benary[31] aus Natrium-Formylaceton und Ammoniumchlorid gelang nicht, da das Gemisch stark verharzte und sich nicht überdestillieren ließ. Nach einer Vorschrift der Chemischen Werke Hüls[32], wurde schließlich in unverdünntes 4-Methoxy-3-buten-2-on 5 Stunden lang unter Eiskühlung Ammoniakgas eingeleitet. Das tiefrote Rohprodukt wurde anschließend i. Vak. destilliert. Das zunächst übergehende farblose Öl färbte sich rasch gelb.
$Sdp._{18}$ 96°, Lit.[32] $Sdp._{15}$ 97-100°, Ausb.: 55%.

Darstellung der von 28 abgeleiteten Mannichbasen 29-32

0,02 mol 28 (frisch destilliert), 0,04 mol sekundäres Amin und 3 g (=0,04 mol) wäßrige, 40proz. Formaldehydlösung wurden zusammengegeben und mit ca. 20 ml Ethanol versetzt. Dann wurde 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt. Nach dem Abdestillieren des Ethanols und dem azeotropen Entfernen des eingebrachten und entstandenen Wassers mit Benzol, resultierten gelbe bis braun gefärbte Öle. Außer beim Piperidinderivat 31, bei dem eine Perchloratbildung möglich war, wurden die Mannichbasen über die Pikrate gereinigt.

4-Dimethylaminomethylamino-3-dimethylaminomethyl-3-buten-2-on (29)

Schmp.: Pikrat 131° (Aceton)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 40% d.Th.

Rf: 0,18 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2980, 2950, 2860, 2830, 2780, 1645, 1595, 1460, 1360, 1325, 1295.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

9,80 breit
7,55 breit
} 1H,NH, austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,55 s
6,78 d
} 1H,HC=, E-Form / Z-Form

4,0-3,8 (m,2H,N-CH_2-N),

3,12 s
2,85 s
} 2H,=C-CH_2-N, E-Form / Z-Form

2,18-2,08 (m,15H, 2x H_3C-N-CH_3 und CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 199(1;M^+), 154(7), 111(4), 110(4), 98(6),83(9), 68(5), 58(100).

$C_{10}H_{21}N_3O$ x 2 $C_6H_3N_3O_7$ (657,5)

Ber. C 40,19 H 4,14 N 19,17

Gef. C 40,27 H 4,11 N 19,15

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

4-Pyrrolidinomethylamino-3-pyrrolidinomethyl-3-buten-2-on (30)

Schmp.: Pikrat 137° (Aceton/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 32% d.Th.

Rf: 0,15 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2970, 2880, 2800, 1640, 1590, 1460, 1400, 1345, 1330, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

9,65 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, / Z-Form
7,57 breit } \ E-Form

7,57 s } 1H,HC=, / E-Form
6,80 d } \ Z-Form

4,07-3,99 (m,2H,N-CH_2-N),

3,30 s } 2H,=C-CH_2-N, / E-Form
3,05 s } \ Z-Form

2,54-2,28 (m,8H, 2x N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,09 s } 3H,CO-CH_3, / Z-Form
2,05 s } \ E-Form

1,83-1,48 (m,8H, 2x N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ fehlt, 181(2), 180(4), 168(2), 167(16), 111(3), 110(3), 84(100), 83(27).

$C_{14}H_{25}N_3O \times 2\ C_6H_3N_3O_7$ (709,6)

Ber. C 44,01 H 4,40 N 17,77

Gef. C 44,29 H 4,40 N 17,92

4-Piperidinomethylamino-3-piperidinomethyl-3-buten-2-on (31)

Schmp.: 87° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 45% d.Th.

Rf: 0,21 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3200, 2940, 2920, 2860, 2780, 1645, 1585, 1470, 1455, 1440, 1350, 1300, 1280.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

9,80 breit
7,55 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form \E-Form

7,55 s
6,72 d } 1H,HC=, /E-Form \Z-Form

4,10-3,80 (m,2H,N-CH_2-N),

3,17 s
2,89 s } 2H,=C-CH_2-N, /E-Form \Z-Form

2,40-2,10 (m,8H, 2x N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,09 s
2,04 s } 3H,CO-CH_3, /Z-Form \E-Form

1,80-1,30 (m,12H, 2x H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ fehlt, 194(6), 182(4), 181(24), 101(3), 99(8), 98(100), 84(21), 70(5).

$C_{16}H_{29}N_3O$ (279,4)

Ber. C 68,78 H 10,46 N 15,04

Gef. C 68,55 H 10,74 N 15,24

4-Hexamethyleniminomethylamino-3-hexamethyleniminomethyl-3-buten-2-on (32)

Schmp.: 82° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 40% d.Th.

Rf: 0,22 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3240, 3060, 2930, 2860, 1635, 1590, 1445, 1350, 1320, 1300, 1260, 1250, 1230.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

9,80 breit
7,65 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form \E-Form

7,65 s
6,80 d } 1H,HC=, /E-Form \Z-Form

4,18-3,96 (m,2H,N-CH_2-N),

3,29 s
3,02 s } 2H,=C-CH_2-N, /E-Form \Z-Form

2,80-2,50 (m,8H, 2x N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,11 s
2,06 s } 3H,CO-CH_3, /Z-Form \E-Form

1,70-1,40 (m,16H, 2x H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ fehlt, 208(3), 195(19), 112(100), 99(13), 98(20), 84(7), 74(13), 70(29).

$C_{18}H_{33}N_3O$ (307,5)

Ber. C 70,31 H 10,82 N 13,67

Gef. C 70,78 H 11,16 N 13,72

Darstellung der Aminobutenone 33, 34 und 35

4-Methylamino-3-buten-2-on (33) wurde nach einer Vorschrift von Benary[32], 4-Anilino-3-buten-2-on (34) und 4-Benzylamino-3-buten-2-on (35) in Analogie dazu dargestellt. Äquimolare Mengen Natrium-Formylaceton und die jeweiligen Aminhydrochloride wurden in Ethanol suspendiert und über Nacht gerührt. Im Falle von 34 war die Ausbeute der auf diese Art und Weise gewonnenen Substanz derart gering, daß sich ein Kochen des Ansatzes für ca. 30 Min. unter Rückfluß als sehr günstig erwies.
Danach wurde filtriert und eingeengt. Die übriggebliebenen tiefroten Öle wurden i. Vak. destilliert und gingen als zunächst fast farblose Öle über, die bei 33 und 35 rasch nachdunkelten und im Falle von 34 im Kühler erstarrten.

4-Methylamino-3-buten-2-on (33): $Sdp._{18}$ 96°, Lit.[32] $Sdp._{17}$ 90-93°.
4-Anilino-3-buten-2-on (34): Schmp. 90°, Lit.[66] 91,5°.
4-Benzylamino-3-buten-2-on (35): $Sdp._{15}$ 173°, Lit.[33] $Sdp._{5}$ 116,5-117°.

66) E.Thielepape, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 55, 127 (1922).

Darstellung der von 33-35 abgeleiteten Mannichbasen 36-50

0,025 mol 33 bzw. 34 oder 35, 0,025 mol sekundäres Amin und 1,9 g (=0,025 mol) wäßrige, 40proz. Formaldehydlösung wurden zusammengegeben, wobei sich die Gemische erwärmten, dann mit etwas Ethanol versetzt und ca. 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach erfolgte Zugabe von etwa 10 ml Benzol, das sofort bei niederer Temperatur i. Vak. wieder abgezogen wurde. Diese Verfahrensweise wurde so oft wiederholt, bis sich die Lösung bei Benzolzugabe nicht mehr trübte (ca. 4-6 mal). Aus den so erhaltenen Ölen kristallisierten die Anilinderivate direkt aus, während alle anderen Mannichbasen auch nach dem Reinigen über die Pikrate ölig blieben.

4-Methylamino-3-dimethylaminomethyl-3-buten-2-on (36)

Schmp.: Pikrat 120° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 64% d.Th.

Rf: 0,23 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2980, 2950, 2860, 2830, 2780, 1650, 1590, 1460, 1440, 1360, 1320, 1270.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

9,80 breit
7,40 breit
} 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,37 s
6,62 d
} 1H,HC=, E-Form / Z-Form

3,29 s } 2H, =C-CH_2-N, /E-Form
2,91 s } \Z-Form

3,00 ("s" + d,3H,HN-$\underline{CH}_3$), 2,20 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,18 (s, 3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 156(23;M^+), 141(13), 113(18), 112(100), 111(18), 96(83), 83(23).

$C_8H_{16}N_2O$ x $C_6H_3N_3O_7$ (385,3)

Ber. C 43,46 H 4,93 N 18,18

Gef. C 43,50 H 4,97 N 18,12

4-Methylamino-3-pyrrolidinomethyl-3-buten-2-on (37)

Schmp.: Pikrat 116° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 67% d.Th.

Rf: 0,25 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3670, 2970, 2880, 2810, 1650, 1585, 1440, 1400, 1360, 1345, 1330, 1310.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

9,50 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form
7,50 breit } \E-Form

7,45 s } 1H,HC=, /E-Form
6,73 d } \Z-Form

3,23 s } 2H, =C-CH_2-N, /E-Form
3,03 s } \Z-Form

2,90 ("s" + d,3H,N-CH_3), 2,45-2,20 (m,4H,N-$\underline{CH}_2$-CH_2),

2,07 s } 3H,CO-CH_3, /Z-Form
2,05 s } \E-Form

1,8-1,5 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 182(26;M^+), 167(7), 152(13), 151(14), 130(11), 125(7), 112(100), 98(26).

$C_{10}H_{18}N_2O \times C_6H_3N_3O_7$ (411,4)

Ber. C 46,72 H 5,15 N 17,03

Gef. C 46,56 H 5,14 N 17,00

4-Methylamino-3-piperidinomethyl-3-buten-2-on (38)

Schmp.: Pikrat 107° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 67% d.Th.

Rf: 0,33 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3680, 3000, 2940, 2880, 1755, 1715, 1670, 1490, 1435, 1410, 1385, 1140.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

9,50 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form
7,25 breit } \E-Form

7,34 s } 1H,HC=, /E-Form
6,55 d } \Z-Form

3,26 s } 2H,=C-CH_2-N, /E-Form
2,87 s } \Z-Form

2,94 ("s" + d,3H,N-CH_3), 2,38-2,17 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,12 s } 3H,CO-CH_3, /Z-Form
2,09 s } \E-Form

1,56-1,43 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2.

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 196(25;M^+), 181(4), 166(4), 153(8), 122(10), 112(100), 98(28), 84(100).

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3)

Ber. C 67,31 H 10,27 N 14,27

Gef. C 67,07 H 10,39 N 14,58

4-Methylamino-3-morpholinomethyl-3-buten-2-on (39)

Schmp.: Pikrat 109° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 65% d.Th.

Rf: 0,4 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3670, 3000, 2970, 2940, 2860, 2820, 1650, 1590, 1440, 1350, 1335, 1290, 1120.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

9,60 breit
7,35 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,35 s
6,56 d } 1H,HC=, E-Form / Z-Form

3,67-3,55 (m,4H,O-CH_2),

3,31 s
2,91 s } 2H,=C-CH_2-N, E-Form / Z-Form

2,99-2,94 ("s" + d,3H,N-CH_3), 2,39-2,27 (m,4H,N-CH_2-CH_2),

2,14 s
2,10 s } 3H,CO-CH_3, Z-Form / E-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 198(8;M^+), 125(4), 113(23), 112(87), 100(100), 96(57), 87(50).

$C_{10}H_{18}N_2O \times C_6H_3N_3O_7$ (427,4)

Ber. C 44,96 H 4,92 N 16,39

Gef. C 44,87 H 5,07 N 16,37

4-Methylamino-3-hexamethyleniminomethyl-3-buten-2-on (40)

Schmp.: Pikrat 108° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 66% d.Th.

Rf: 0,36 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2990, 2930, 2860, 1650, 1645, 1580, 1440, 1310, 1150.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

9,60 breit
7,40 breit } 1H, NH, austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,40 s
6,60 d } 1H, HC=, E-Form / Z-Form

3,46 s
3,07 s } 2H, =C-CH_2-N, E-Form / Z-Form

3,00 ("s" + d, 3H, N-CH_3), 2.8-2,4 (m, 4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

3,22 s
3,17 s } 3H, CO-CH_3, Z-Form / E-Form

1,8-1,4 (m, 8H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) Pikrat = 226(26), 210(7; M^+), 195(5), 179(90), 164(13), 152(17), 135(51), 125(22), 99(100).

$C_{12}H_{22}N_2O \times C_6H_3N_3O_7$ (439,4)

Ber. C 49,20 H 5,69 N 15,94

Gef. C 49,02 H 5,73 N 16,09

4-Anilino-3-dimethylaminomethyl-3-buten-2-on (41)

Schmp.: 60° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 46% d.Th.

Rf: 0,35 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3050, 2980, 2950, 2850, 2820, 2780, 1650, 1600, 1585, 1290, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm =

11,8 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form
9,20 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, E-Form

7,92 (s,ca.0,9H,HC=,E-Form; Z-Form im Aromatenbereich),

7,5-6,8 (m,5H,aromat.H),

3,44 s } 2H,=C-CH_2-N, E-Form
3,04 s } 2H,=C-CH_2-N, Z-Form

2,30 (s,3H,CO-CH_3), 2,25 ("s",6H,H_3C-N-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 218(8;M^+), 203(4), 174(38), 158(22), 130(100), 126(94), 104(38), 77(88).

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218,3) Ber. C 71,52 H 8,31 N 12,83
Gef. C 71,41 H 8,29 N 12,87

4-Anilino-3-pyrrolidinomethyl-3-buten-2-on (42)

Schmp.: 65° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 65% d.Th.

Rf: 0,39 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3060, 2980, 2780, 1650, 1610, 1595, 1585, 1510, 1400, 1320, 1270.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm =

11,8 breit
9,80 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,90 (s,ca.0,9H,HC=,E-Form; Z-Form im Aromatenbereich),

7,5-6,8 (m,5H,aromat.H),

3,65 s
3,25 s } 2H,=C-CH_2-N, E-Form / Z-Form

2,7-2,4 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,30 (s,3H,CO-CH_3),

2,0-1,6 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 244(1;M^+), 173(27), 158(20), 152(30), 131(27), 130(79), 104(39), 77(100).

$C_{15}H_{20}N_2O$ (244,3) Ber. C 73,74 H 8,25 N 11,46
Gef. C 73,92 H 8,32 N 11,47

4-Anilino-3-piperidinomethyl-3-buten-2-on (43)

Schmp.: 105° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 62% d.Th.

Rf: 0,49 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3060, 2940, 2850, 2800, 1650, 1620, 1595, 1510, 1290, 1270, 1105.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm =

11,8 breit
10,0 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,92 (s,ca.0,8H,HC=,E-Form; Z-Form im Aromatenbereich),

7,5-6,8 (m,5H,aromat.H),

3,47 s
3,06 s } 2H,=C-CH_2-N, E-Form / Z-Form

2,6-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,30 ("s",3H,CO-CH_3),
1,8-1,4 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 258(11;M^+), 173(39), 166(55), 158(32), 146(21), 130(100), 104(37), 84(92).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,3) Ber. C 74,38 H 8,85 N 10,84
Gef. C 74,46 H 8,58 N 10,73

4-Anilino-3-morpholinomethyl-3-buten-2-on (44)

Schmp.: 123° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 72% d.Th.

Rf: 0,55 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3060, 3040, 2960, 2850, 2810, 1645, 1620, 1595, 1280, 1260, 1120.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm =

11,9 breit
10,5 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,91 (s,ca.0,9H,HC=,E-Form; Z-Form im Aromatenbereich),
7,5-6,8 (m,5H,aromat.H), 3,9-3,6 (m,4H,O-CH_2),

3,50 s
3,16 s } 2H,=C-CH_2-N, E-Form / Z-Form

2,65-2,35 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,30 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 260(<1;M^+), 173(26), 168(21), 158(22), 130(85), 104(38), 93(25), 77(100).

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260,3) Ber. C 69,21 H 7,74 N 10,76
Gef. C 69,12 H 7,73 N 10,56

4-Anilino-3-hexamethyleniminomethyl-3-buten-2-on (45)

Schmp.: 64° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 71% d.Th.

Rf: 0,35 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3060, 2930, 2850, 1645, 1615, 1600, 1505, 1300, 1280, 1250.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm =

11,9 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form
9,60 breit } \E-Form

7,94 (s,ca.0,9H,HC=,E-Form; Z-Form im Aromatenbereich),

3,57 s } 2H,=C-CH_2-N, /E-Form
3,18 s } \Z-Form

2,8-2,4 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,33 s } 3H,CO-CH_3, /Z-Form
2,29 s } \E-Form

1,9-1,5 (m,8H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 272(<1;M^+), 180(8), 173(25), 158(16), 130(68), 104(34), 98(32), 77(100).

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,3) Ber. C 74,96 H 8,88 N 10,28
Gef. C 75,16 H 8,87 N 10,09

4-Benzylamino-3-dimethylaminomethyl-3-buten-2-on (46)

Schmp.: Pikrat 121° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 52% d.Th.

Rf: 0,25 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2950, 2860, 2830, 2780, 1645, 1590, 1495, 1455, 1360, 1325, 1270, 1180.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

9,80 breit
7,30 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,45 s
6,65 d } 1H,HC=, E-Form / Z-Form

7,4-7,2 (m,5H,aromat.H),

3,28 s
2,87 s } 2H,=C-CH_2-N, E-Form / Z-Form

2,14-2,11 (insges.4s,9H,H_3C-N-CH_3 und CO-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 232(1;M^+), 188(5), 172(4), 144(9), 141(14), 117(7), 98(5), 91(100).

$C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3) Ber. C 72,38 H 8,86 N 12,06
Gef. C 72,56 H 8,72 N 11,89

4-Benzylamino-3-pyrrolidinomethyl-3-buten-2-on (47)

Schmp.: Pikrat 118° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 54% d.Th.

Rf: 0,29 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2970, 2880, 2810, 1645, 1590, 1495, 1455, 1370, 1330, 1310.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

10,0 breit
8,00 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, Z-Form / E-Form

7,42 s } 1H,HC=, /E-Form
6,69 d } \Z-Form

7,34-7,22 (m,5H,aromat.H), 4,33 ("s" + d,2H,CH_2-Ph.),

3,46 s } 2H,=C-CH_2-N, /E-Form
3,09 s } \Z-Form

2,49-2,32 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,16 s } 3H,CO-CH_3, /Z-Form
2,10 s } \E-Form

1,79-1,55 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 258(<1;M^+), 188(5), 172(3), 167(13), 144(6), 107(5), 98(6), 91(100).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,3) Ber. C 74,38 H 8,71 N 10,84
Gef. C 74,56 H 8,71 N 10,74

4-Benzylamino-3-piperidinomethyl-3-buten-2-on (48)

Schmp.: Pikrat 130° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 62% d.Th.

Rf: 0,31 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2940, 2860, 2800, 1645, 1585, 1455, 1445, 1340, 1320, 1300, 1275.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

10,0 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form
8,00 breit } \E-Form

7,46 s } 1H,HC=, /E-Form
6,63 d } \Z-Form

7,44-7,28 (m,5H,aromat.H), 4,36 ("s" + d,2H,CH_2-Ph.),

3,30 s } 2H,=C-CH_2-N, /E-Form
2,90 s } \Z-Form

2,29-2,18 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,16 s } 3H,CO-CH_3, /Z-Form
2,10 s } \E-Form

1,52-1,31 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 272(<1;M^+), 188(8), 181(16), 172(5), 144(8), 117(7), 98(15), 91(100).

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4) Ber. C 74,96 H 8,88 N 10,28
Gef. C 74,76 H 8,83 N 10,13

4-Benzylamino-3-morpholinomethyl-3-buten-2-on (49)

Schmp.: Pikrat 117° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 64% d.Th.

Rf: 0,48 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2970, 2930, 2860, 2820, 1650, 1600, 1455, 1290, 1270.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

10,0 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form
7,50 breit } \E-Form

7,52 s } 1H,HC=, /E-Form
6,65 d } \Z-Form

7,39-7,20 (m,5H,aromat.H), 4,37 u. 4,35 (2d,2H,CH_2-Ph. E- und Z-Form), 3,67-3,41 (m,4H,O-CH_2),

3,35 s
2,96 s } 2H, $=C-CH_2-N$, /E-Form \Z-Form

2,39-2,26 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,17 s
2,11 s } 3H, $CO-CH_3$, /Z-Form \E-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 274(<1;M^+), 189(6), 183(10), 172(5), 114(10), 117(8), 100(10), 91(100).

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274,4) Ber. C 70,04 H 8,08 N 10,21
Gef. C 70,18 H 8,17 N 10,50

4-Benzylamino-3-hexamethyleniminomethyl-3-buten-2-on (50)

Schmp.: Pikrat 120° (CH_2Cl_2/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 54% d.Th.

Rf: 0,42 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2930, 2860, 1645, 1590, 1495, 1455, 1350, 1340, 1320, 1290, 1150.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm =

9,80 breit
7,40 breit } 1H,NH,austauschbar durch D_2O, /Z-Form \E-Form

7,48 s
6,63 d } 1H, HC=, /E-Form \Z-Form

7,36-7,21 (m,5H,aromat.H), 4,36 (2d,2H,CH_2-Ph.E- u. Z-Form),

3,41 s
3,05 s } 2H, $=C-CH_2-N$, /E-Form \Z-Form

2,58-2,42 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2),

2,19 s } 3H, CO-CH_3, /Z-Form
2,10 s } \E-Form

1,7-1,4 (m, 8H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 286(<1;M^+), 195(5), 187(4), 172(7), 144(13), 117(8), 112(100), 99(16), 91(100).

$C_{18}H_{26}N_2O$ (286,4) Ber. C 75,48 H 9,15 N 9,78
Gef. C 75,55 H 9,08 N 9,62

Darstellung der Tetrahydropyrimidine 51-56

0,02 mol Enaminoketon 33 bzw. 34 oder 35, 0,02 mol primäres Amin (Methylamin oder tert.-Butylamin) und 3 g (=0,04 mol) wäßrige, 40proz. Formaldehydlösung wurden zusammengegeben und mit etwas Ethanol versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur hatten sich alle Gemische tiefrot verfärbt. Nach dem Einengen und azeotropen Entfernen des Wassers resultierten gelbe bis braune Öle. Die tert.-Butylamin-Mannichbasen 52, 54 und 56 kristallisierten direkt aus, während die Methylaminderivate 51 und 53 auch nach dem Reinigen über die Perchlorate ölig blieben. Bei Verbindung 55 gelang keine Salzbildung und somit keine vollständige Aufreinigung.

(1,3-Dimethyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (51)

Gelbliches Öl

Ausbeute: 62% d.Th.

Rf: 0,21 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2950, 2800, 1630, 1585, 1405, 1350, 1330, 1315, 1290.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,25 (s,1H,HC=), 3,76 (s,2H,N-CH_2-N), 3,32 (s,2H,N-CH_2-C=), 2,95 (s,3H,=C-N-CH_3), 2,36 (s,3H,N-CH_3), 2,06 (s,3H,CO-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 154(33;M^+), 139(16), 125(80), 124(38), 112(44), 111(48), 98(20), 96(91), 72(100).

$C_8H_{14}N_2O$ (154,2) Ber. C 62,31 H 9,15 N 18,16

Gef. C 62,24 H 9,28 N 18,24

(1-tert.-Butyl-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (52)

Schmp.: 95° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 54% d.Th.

Rf: 0,42 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3420, 3060, 2980, 2800, 1635, 1570, 1425, 1360, 1315, 1240, 1190.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,20 (s,1H,HC=), 3,82 (s,2H,N-CH_2-N), 3,38 (s,2H,N-CH_2-C=), 2,95 (s,3H, N-CH_3), 2,06 (s,3H,CO-CH_3), 1,13 (s,9H,tert.-Butyl).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 196(32;M^+), 181(14), 166(12), 153(4), 139(100), 124(19), 112(86), 97(47).

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3) Ber. C 67,33 H 10,27 N 14,27
Gef. C 67,29 H 10,42 N 14,11

(1-Methyl-3-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (53)

Schmp.: Perchlorat 139° (Ethanol/Ether)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 51% d.Th.

Rf: 0,44 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2960, 2860, 2800, 1610, 1585, 1500, 1400, 1260, 1145.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,77 (s,1H,HC=), 7,55-6,95 (m,5H,aromat.H), 4,40 (s,2H,N-CH_2-N), 3,60 (s,2H, N-CH_2-C=), 2,48 (s,3H,N-CH_3), 2,25 (s,3H,CO-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 216(4;M^+), 173(8), 158(13), 130(32), 124(12), 104(17), 93(100), 77(38).

$C_{13}H_{16}N_2O$ (216,3) Ber. C 72,19 H 7,46 N 12,95
Gef. C 71,79 H 7,73 N 12,42

(1-tert.-Butyl-3-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (54)

Schmp.: 78° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 60% d.Th.

Rf: 0,52 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3060, 2980, 2970, 2790, 1610, 1580, 1505, 1460, 1340, 1295, 1275, 1205.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,69 (s,1H,HC=), 7,38-6,99 (m,5H,aromat.H), 4,44 (s,2H,N-CH_2-N), 3,58 (s,2H, N-CH_2-C=), 2,19 (s,3H,CO-CH_3), 1,14(s,9H,tert.-Butyl).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 258(2;M^+), 243(1), 201(11), 173(45), 158(36), 130(100), 104(47), 77(98).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,4) Ber. C 74,38 H 8,58 N 10,84

Gef. C 74,40 H 8,65 N 10,59

(1-Methyl-3-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (55)

Nicht rein erhalten!

(1-tert.-Butyl-3-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-methylketon (56)

Schmp.: 103° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 55% d.Th.

Rf: 0,44 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3070, 2980, 2920, 2800, 1630, 1570, 1455, 1395, 1380, 1370, 1225, 1165.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,38 (s,1H,HC=), 7,33 (m,5H,aromat.H), 4,36 (s,2H,CH_2-Ph.), 3,80 (s,2H,N-CH_2-N), 3,41 (s,2H,N-CH_2-C=), 2,09 (s,3H,CO-CH_3), 1,05 (s,9H, tert.-Butyl).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 272(<1;M^+), 257(<1), 215(8), 200(2), 188(3), 173(6), 144(6), 125(21), 91(100).

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4) Ber. C 74,96 H 8,88 N 10,28
Gef. C 74,77 H 8,83 N 10,01

Darstellung von 4-Dimethylamino-3-buten-2-on (57)

Die Darstellung erfolgte nach der bei 33 angewandten Methode von Benary[32].
$Sdp._{18}$ 120°, Lit.[32] $Sdp._{19}$ 118°.

Darstellung der von 57 abgeleiteten Mannichbasen 58-62

Die Darstellung erfolgte in Analogie zu den anderen Aminobutenon-Mannichbasen mit dem Unterschied, daß hier, wegen der raschen Verharzung des Ausgangsenaminons, unter Eiskühlung gearbeitet wurde.
Die angefallenen Öle wurden jeweils über das Perchlorat gereinigt und aus Ether umkristallisiert.

4-Dimethylamino-3-dimetylaminomethyl-3-buten-2-on (58)

Schmp.: 78° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 48% d.Th.

Rf: 0,49 (Fließm.3)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2980, 2960, 2940, 2860, 2820, 2770, 1630, 1580, 1455, 1440, 1395, 1330, 1280.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,38 (s,1H,HC=), 3,15 (s,6H,=CH-N-($\underline{CH_3}$)$_2$), 3,05 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,08 (s, 3H,CO-CH_3), 2,02 (s,6H,CH_2-N-($\underline{CH_3}$)$_2$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 170(24;M^+), 155(28), 139(3), 126(100), 112(35), 110(35), 98(14), 82(58).

$C_9H_{18}N_2O$ (170,3) Ber. C 63,49 H 10,65 N 16,47

Gef. C 63,48 H 10,70 N 16,21

4-Dimethylamino-3-pyrrolidinomethyl-3-buten-2-on (59)

Schmp.: 80° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 47% d.Th.

Rf: 0,24 (Fließm.3)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2970, 2940, 2910, 2840, 2820, 2780, 1630, 1580, 1440, 1390, 1310, 1295, 1250.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,35 (s,1H,HC=), 3,28 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 3,20 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,45-2,25 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,10 (s,3H,CO-CH_3), 1,8-1,5 (m,4H, N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 196(9;M^+), 181(8), 152(66), 151(52), 126(80), 110(63), 84(100), 82(61).

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3) Ber. C 67,31 H 10,27 N 14,27
Gef. C 67,36 H 10,35 N 14,28

4-Dimethylamino-3-piperidinomethyl-3-buten-2-on (60)

Schmp.: 83° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 42% d.Th.

Rf: 0,53 (Fließm.3)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2930, 2850, 2780, 2710, 1630, 1570, 1440, 1400, 1330, 1295, 1270.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,37 (s,1H,HC=), 3,20 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 3,10 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,40-2,15 (m,4H,N-CH_2-CH_2), 2,10 (s,3H,CO-CH_3), 1,6-1,3 (m,6H, H_2C-(CH_2)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.230

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 210(9;M^+), 195(6), 166(31), 150(17), 126(80), 110(46), 98(43), 84(100).

$C_{12}H_{22}N_2O$ (210,3) Ber. C 68,53 H 10,55 N 13,32
Gef. C 68,63 H 10,66 N 13,11

4-Dimethylamino-3-morpholinomethyl-3-buten-2-on (61)

Schmp.: 84° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 25% d.Th.

Rf: 0,45 (Fließm.3)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3040, 2980, 2960, 2920, 2860, 1710, 1630, 1580, 1455, 1290, 1240.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,45 (s,1H,HC=),

3,7-3,3 (m,6H,O-CH_2 und =C-CH_2-N), 3,20 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,4-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,10 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 212(12;M^+), 197(6), 168(23), 167(29), 126(100), 110(25), 100(23), 84(46).

$C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212,3) Ber. C 62,24 H 9,50 N 13,19

Gef. C 61,89 H 9,61 N 13,11

4-Dimethylamino-3-hexamethyleniminomethyl-3-buten-2-on (62)

Schmp.: 74° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 40% d.Th.

Rf: 0,5 (Fließm.3)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 2930, 2850, 2810, 1630, 1570, 1495, 1430, 1400, 1380, 1350, 1220.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,45 (s,1H,HC=), 3,35 (s,2H,=C-CH_2-N), 3,25 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,5-2,3 (m, 4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,10 (s,3H,CO-CH_3), 1,7-1,4 (m,8H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 224(3;M^+), 209(3), 179(18), 149(18), 136(16), 126(54), 112(78), 98(100).

$C_{13}H_{24}N_2O$ (224,3) Ber. C 69,60 H 10,78 N 12,49

Gef. C 69,76 H 10,89 N 12,49

Darstellung von 3-Aminocrotonsäurenitril (63)

3-Aminocrotonsäurenitril (63) wurde nach einer von Hofmann modifizierten Holzwartschen Synthese dargestellt[39)40)]. Dazu wurde tropfenweise Acetonitril zu einer Natrium-Suspension in Ether zugegeben, gerührt und 3 h unter Rückfluß gekocht. Danach wurde zur etherischen Suspension des entstandenen Niederschlags Wasser addiert. Die Wasserphase wurde mehrmals mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherauszüge über Nacht mit Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Einengen zurückbleibende Öl kristallisierte nach kurzer Zeit durch. Es wurde aus Benzol umkristallisiert.
Schmp. 51°, Lit.[40)] 50-52°.

Darstellung der von 63 abgeleiteten Mannichbasen 64-68

0,02 mol 63, 0,02 mol sekundäres Amin und 1,5 g (= 0,02 mol) wäßrige, 40proz. Formaldehydlösung wurden zusammengegeben und mit etwas Ethanol versetzt. Die Gemische erwärmten sich stark, färbten sich aber diesmal nur leicht gelb. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde eigeengt und durch mehrmaliges Zugeben von Benzol, das jeweils sofort wieder abgezogen wurde, das Wasser azeotrop entfernt. Die resultierenden Öle wurden über die Perchlorate gereinigt, wonach sie sofort auskristallisierten.

3-Amino-2-dimethylaminomethyl-crotonsäurenitril (64)

Schmp.: 63° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 68% d.Th.

Rf: 0,26 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3360, 3160, 2990, 2960, 2860, 2820, 2780, 2690, 2240, 2180, 1670, 1580, 1470.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,45 (breit,2H,NH_2, austauschbar durch D_2O), 2,89 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,12 (s,6H, H_3C-N-CH_3), 1,99 (s,3H,=C-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 139(11;M^+), 124(2), 107(1), 95(14), 94(10), 79(10), 58(16), 42(100).

$C_7H_{13}N_3$ (139,2) Ber. C 60,40 H 9,41 N 30,19

Gef. C 60,51 H 9,41 N 30,38

3-Amino-2-pyrrolidinomethyl-2-crotonsäurenitril (65)

Schmp.: 64° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 74% d.Th.

Rf: 0,32 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3340, 3170, 2980, 2810, 2780, 2180, 1660, 1590, 1470, 1440, 1410, 1365, 1350.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,4 (breit,2H,NH_2, austauschbar durch D_2O), 3,06 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,5-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,96 (s,3H=C-CH_3), 1.85-1,5 (m,4H, N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 165(24;M^+), 95(24), 94(16), 84(27), 79(18), 71(41), 70(100).

$C_9H_{15}N_3$ (165,3) Ber. C 65,42 H 9,15 N 25,43

Gef. C 65,32 H 9,29 N 25,21

3-Amino-2-piperidinomethyl-crotonsäurenitril (66)

Schmp.: 74° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 75% d.Th.

Rf: 0,45 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3380, 3280, 3200, 2940, 2860, 2800, 2180, 2130, 1630, 1590, 1470, 1455, 1440, 1420, 1390.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,4 (breit,2H,NH_2, austauschbar durch D_2O), 2,90 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,4-2,1 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,97 (s,3H,=C-CH_3), 1,65-1,25 (m,6H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.231

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 179(14;M^+), 167(9), 149(22), 98(19), 95(20), 85(41), 84(100).

$C_{10}H_{17}N_3$ (179,3) Ber. C 67,00 H 9,56 N 23,44

Gef. C 67,14 H 9,59 N 23,37

3-Amino-2-morpholinomethyl-crotonsäurenitril (67)

Schmp.: 93° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 71% d.Th.

Rf: 0,45 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3430, 3350, 3240, 2970, 2960, 2920, 2900, 2820, 2180, 1650, 1600, 1455, 1405, 1360, 1350.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,5 (breit,2H,NH_2, austauschbar durch D_2O), 3,7-3,4 (m,4H,O-CH_2), 2,96 (s, 2H,=C-CH_2-N), 2,6-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,99 (s,3H,=C-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 181(11;M^+), 149(3), 100(6), 95(30), 94(6), 87(33), 86(35), 79(11), 42(100).

$C_9H_{15}N_3O$ (181,2) Ber. C 59,64 H 8,34 N 23,18

Gef. C 59,75 H 8,46 N 23,09

3-Amino-2-hexamethyleniminomethyl-crotonsäurenitril (68)

Schmp.: 74° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 70% d.Th.

Rf: 0,42 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3380, 3290, 3200, 2930, 2820, 2180, 2120, 1640, 1585, 1470, 1390, 1345, 1320, 1280.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,5 (breit,2H,NH_2, austauschbar durch D_2O), 3,08 (s,2H,=C-CH_2-N), 1,7-1,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,98 (s,3H,=C-CH_3), 1,8-1,4 (m,8H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 193(21;M^+), 123(2), 112(18), 99(53), 98(40), 95(32), 84(15), 79(21), 70(100).

$C_{11}H_{19}N_3$ (193,3) Ber. C 68,35 H 9,91 N 21,74

Gef. C 68,29 H 9,85 N 21,70

(1-tert.-Butyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-diazixin-5-yl)-carbonitril (69)

Die Darstellung der cyclischen Mannichbase 69 erfolgte in Analogie zu den offenkettigen Aminomethylierungsprodukten unter Verwendung von tert.-Butylamin als primärem Amin und der doppelten Menge Formaldehydlösung.
Die resultierende, zunächst ölige Base wurde über das Perchlorat gereinigt und kristallisierte dann spontan aus.

Schmp.: 59° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 30% d.Th.

Rf: 0,26 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3390, 3250, 3060, 2980, 2970, 2830, 2800, 2770, 2200, 2180, 1625, 1615, 1550, 1515, 1470.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,9 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 3,85 (d,2H,J=4Hz,N-CH_2-N), 3,24(s, 2H,=C-CH_2-N), 1,87 (s,3H,=C-CH_3), 1,06 (s,9H,tert.-But.).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.231

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 179(27;M^+), 164(12), 122(22), 120(10), 107(14), 96(9), 95(100), 70(65).

$C_{10}H_{17}N_3$ (179,3) Ber. C 67,00 H 9,56 N 23,44
Gef. C 67,12 H 9,60 N 23,48

Darstellung von 3-Anilinocrotonsäurenitril (70) bzw. 3-Benzylaminocrotonsäurenitril (71)

0,1 mol 3-Aminocrotonsäurenitril (63) wurden mit 0,2 mol Anilin bzw. Benzylamin solange unter Rückfluß gekocht, bis keine Ammoniakentwicklung mehr zu beobachten war (2-4 h). Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Niederschläge wurden abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert[41].

3-Anilinocrotonsäurenitril (70): Schmp. 115°, Lit.[41] 116-117°.

3-Benzylaminocrotonsäurenitril (71): Schmp. 79°, Lit.[41] 78-79°.

Darstellung der von 70 und 71 abgeleiteten Mannichbasen 72-75 und 76-79

Die Darstellung erfolgte in gleicher Weise wie die der 3-Aminocrotonsäurenitril-Mannichbasen 64-68.
Von den Anilinderivaten 72-75 kristallisierten die Piperidin-und Morpholin-Mannichbasen direkt aus, während die Pyrrolidin- und Hexamethyleniminderivate erst nach dem Reinigen über die Perchlorate kristallin anfielen.
Die Benzylaminderivate 76-79 wurden sämtlich über die Perchlorate aufgereinigt und waren z.T. kristallin und teilweise ölig.

3-Anilino-2-pyrrolidinomethyl-crotonsäurenitril (72)

Schmp.: 105° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 58% d.Th.

Rf: 0,51 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2980, 2880, 2820, 2800, 2180, 1630, 1600, 1500, 1430, 1400, 1350, 1320, 1250, 1200.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,4 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,5-6,9 (m,5H,aromat.H), 3,25 (s,2H, $=C-CH_2-N$), 2,7-2,3 (m,4H,$N-\underline{CH_2}-CH_2$), 2,13 (s,3H,$=C-CH_3$), 1,9-1,5 (m,4H,$N-CH_2-\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 241(1;M^+), 171(4), 170(12), 158(36), 142(8), 118(53), 117(40), 77(60), 43(100).

$C_{15}H_{19}N_3$ (241,3) Ber. C 74,65 H 7,93 N 17,41

Gef. C 74,56 H 8,09 N 17,50

3-Anilino-2-piperidinomethyl-crotonsäurenitril (73)

Schmp.: 100° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 76% d.Th.

Rf: 0,62 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3250, 3150, 3080, 3040, 2950, 2920, 2880, 2800, 2180, 1625, 1600, 1585, 1500, 1405, 1385.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,7 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,5-6,9 (m,5H,aromat.H), 3,12 (s,2H, $=C-CH_2-N$), 2,60-2,25 (m,4H,$N-\underline{CH_2}-CH_2$), 2,15 (s,3H,$=C-CH_3$), 1,8-1,3 (m,6H,$H_2C-(\underline{CH_2})_3-CH_2$).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S. 231

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 255(2;M^+), 170(35), 169(24), 155(11), 118(100), 98(9), 84(75), 77(100).

$C_{16}H_{21}N_3$ (255,4) Ber. C 75,26 H 8,29 N 16,45

Gef. C 75,30 H 8,32 N 16,65

3-Anilino-2-morpholinomethyl-crotonsäurenitril (74)

Schmp.: 121° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 84% d.Th.

Rf: 0,63 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3260, 3140, 3080, 3030, 2960, 2830, 2820, 2190, 1625, 1595, 1580, 1500, 1490, 1405, 1375.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,2 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,5-6,9 (m,5H,aromat.H), 3,8-3,5 (m,4H,O-CH_2), 3,16 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,6-2,3 (m,4H, N-CH_2-CH_2), 2,15 (s,3H,=C-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 257(5;M^+), 170(13), 158(91), 157(33), 142(20), 118(78), 117(100), 90(22), 77(87).

$C_{15}H_{19}N_3O$ (257,3) Ber. C 70,01 H 7,44 N 16,33

Gef. C 70,16 H 7,53 N 16,45

3-Anilino-2-hexamethyleniminomethyl-crotonsäurenitril (75)

Schmp.: 45° (Ethanol) farblose, leicht zersetzliche

Ausbeute: 61% d.Th. Kristalle

Rf: 0,62 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2930, 2860, 2830, 2180, 1620, 1595, 1500, 1435, 1405, 1390, 1365, 1330.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,7 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,5-6,9 (m,5H,aromat.H), 3,24 (s, 2H,=C-CH_2-N), 2,8-2,4 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,15 (s,3H, CO-CH_3), 1,8-1,4 (m,8H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 269(4;M^+), 171(5), 170(33), 169(24), 155(10), 119(9), 99(35), 77(100).

$C_{17}H_{23}N_3$ (269,4)	Ber.	C 75,80	H 8,60	N 15,60
	Gef.	C 75,68	H 8,56	N 15,64

3-Benzylamino-2-dimethylaminomethyl-crotonsäurenitril (76)

Schmp.: Perchlorat 92° (Methanol)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 44% d.Th.

Rf: 0,44 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3260, 3180, 3000, 2990, 2960, 2870, 2830, 2780, 2180, 1625, 1615, 1495, 1455.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,35 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,30 (s,5H,aromat.H), 4,40 (d,2H, J=6Hz,CH_2-Ph.), 2,94 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,13 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,00 (s,3H,=C-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 229(1;M^+), 185(6), 184(12), 167(5), 149(11), 103(3), 91(100).

$C_{14}H_{19}N_3$ (229,3)	Ber.	C 73,33	H 8,35	N 18,32
	Gef.	C 73,36	H 8,34	N 18,27

3-Benzylamino-2-pyrrolidinomethyl-crotonsäurenitril (77)

Schmp.: Perchlorat 110° (Methanol)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 73% d.Th.

Rf: 0,46 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2970, 2940, 2880, 2820, 2180, 1620, 1615, 1495, 1415, 1350, 1325, 1300.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,5 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,30 (s,5H,aromat.H), 4,40 (d,2H, J=6Hz,CH_2-Ph.), 3,16 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,50-2,25 (m,4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,03 (s,3H,=C-CH_3), 1,85-1,60 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 255(<1;M^+), 185(5), 184(11), 149(2), 106(4), 91(100), 84(4), 70(21).

$C_{16}H_{21}N_3$ (255,4) Ber. C 75,26 H 8,29 N 16,45

Gef. C 75,24 H 8,28 N 16,62

3-Benzylamino-2-piperidinomethyl-crotonsäurenitril (78)

Schmp.: 52° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 65% d.Th.

Rf: 0,61 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3300, 3080, 3060, 3020, 3000, 2940, 2920, 2860, 2780, 2180, 1600, 1585, 1490, 1450, 1415.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,5 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,32 (s,5H,aromat.H), 4,41 (d,2H, J=6Hz,CH_2-Ph.), 3,00 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,45-2,20 (m,4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,04 (s,3H,=C-CH_3), 1,70-1,25 (m,6H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.231

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 269(1;M^+), 184(13), 106(4), 98(6), 92(9), 91(100), 84(36), 65(16).

$C_{17}H_{23}N_3$ (269,4) Ber. C 75,80 H 8,60 N 15,60
Gef. C 75,79 H 8,55 N 15,54

3-Benzylamino-2-hexamethyleniminomethyl-crotonsäurenitril (79)

Schmp.: 49° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 62% d.Th.

Rf: 0,55 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3040, 2940, 2870, 2180, 1615, 1495, 1455, 1420, 1390, 1330, 1240.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,5 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 7,32 (m,5H,aromat.H), 4,40 (d,2H, J=6Hz,CH_2-Ph.), 3,12 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,75-2,35 (m,4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,05 (s,3H,=C-CH_3), 1,75-1,30 (m,8H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 283(1;M^+), 184(11), 112(5), 99(10), 91(100), 70(19), 65(13).

$C_{18}H_{23}N_3$ (283,4) Ber. C 76,28 H 8,89 N 14,83
Gef. C 76,28 H 8,81 N 14,97

Darstellung von 3-Aminocrotonsäureamid (80)

Die Darstellung von 80 erfolgte durch Einleiten von Ammoniakgas in die ethanolische Lösung von Acetessigsäureamid, während unter Rückfluß gekocht wurde. Das nach dem Einengen zurückbleibende Öl kristallisierte nach kurzer Zeit vollständig durch.
Schmp. 98° (Ethanol), Lit.[46] 100-102°.

Darstellung der von 80 abgeleiteten Mannichbasen 81-85

0,02 mol 80 wurden unter Erwärmen in ca. 50 ml Ethanol gelöst, mit 0,02 mol sekundärem Amin und 1,5 g (=0,02 mol) wäßriger, 40proz. Formaldehydlösung versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt.
Nach dem Einengen wurde mehrmals mit ca. 10 ml Benzol versetzt und so eingebrachtes und entstandenes Wasser azeotrop entfernt. Die zurückbleibenden gelben, äußerst viskosen Öle kristallisierten dann in der zähen Masse teilweise durch. Nach dem Anreiben mit Ether konnten die Kristalle schließlich abgesaugt werden.
Die gewonnenen Aminomethylierungsprodukte rochen stark nach Ammoniak und waren auch bei Aufbewahrung im Exsiccator nur kurze Zeit haltbar.

3-Amino-2-dimethylaminomethyl-crotonsäureamid (81)

Schmp.: 129° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 64% d.Th.

Rf: 0,34 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3280, 2990, 2980, 2920, 2890, 2860, 2820, 2770, 2720, 1645, 1610, 1515, 1450, 1370.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,5 (breit,2H,"vinyloges" NH_2,austauschbar durch D_2O), 6,5 (breit,2H,CO-NH_2, austauschbar durch D_2O), 2,88 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,11 (s,6H, H_3C-N-CH_3), 1,84 (s,3H,=C-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.232

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 157(18;M^+), 142(5), 125(5), 114(21), 113(44), 96(74), 71(100).

$C_7H_{15}N_3O$ (157,2) Ber. C 53,48 H 9,62 N 26,73

Gef. C 53,60 H 9,73 N 26,54

3-Amino-2-pyrrolidinomethyl-crotonsäureamid (82)

Schmp.: 121° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 75% d.Th.

Rf: 0,28 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3280, 3180, 2980, 2900, 2880, 2840, 2800, 2770, 1630, 1610, 1510, 1395, 1370.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,4 (breit,2H,"vinyloges" NH_2,austauschbar durch D_2O), 6,5 (breit,2H,CO-NH_2, austauschbar durch D_2O), 3,09 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,6-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,86 (s,3H,=C-CH_3), 1,8-1,4 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 183(23;M^+), 166(41), 149(14), 138(49), 137(16), 123(13), 113(29), 112(100).

$C_9H_{17}N_3O$ (183,3) Ber. C 58,99 H 9,35 N 22,92
Gef. C 58,91 H 9,39 N 22,66

3-Amino-2-piperidinomethyl-crotonsäureamid (83)

Schmp.: 106° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 67% d.Th.

Rf: 0,34 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3410, 3290, 2950, 2940, 2860, 2800, 1635, 1610, 1515, 1405, 1370, 1310, 1280.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,5 (breit,2H,"vinyloges" NH_2,austauschbar durch D_2O), 6,2 (breit,2H,CO-NH_2, austauschbar durch D_2O), 2,93 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,52-2,25 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,83 (s,3H,=C-CH_3), 1,6-1,3 (m,6H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.232

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 197(32;M^+), 180(4), 152(5), 149(5), 137(29), 125(10), 114(14), 113(71), 96(100).

$C_{10}H_{19}N_3O$ (197,3) Ber. C 60,89 H 9,71 N 21,30
Gef. C 60,86 H 9,73 N 21,17

3-Amino-2-morpholinomethyl-crotonsäureamid (84)

Schmp.: 128° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 65% d.Th.

Rf: 0,38 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3410, 3350, 3160, 2980, 2940, 2910, 2890, 2860, 2820, 2790, 1630, 1620, 1530, 1450, 1350.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,5 (breit,2H,"vinyloges" NH_2,austauschbar durch D_2O), 6,5 (breit,2H,CO-NH_2 , austauschbar durch D_2O), 3,60-3,35 (m,4H,O-CH_2), 2,99 (s, 2H,=C-CH_2-N), 2,4-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,85 (s,3H,=C-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 199(18;M^+), 167(8), 149(18), 141(5), 124(6), 114(32), 113(100), 96(100), 87(45).

$C_9H_{17}N_3O_2$ (199,3) Ber. C 54,25 H 8,60 N 21,08
Gef. C 54,19 H 8,68 N 21,16

3-Amino-2-hexamethyleniminomethyl-crotonsäureamid (85)

Schmp.: 101° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 61% d.Th.

Rf: 0,35 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3290, 2930, 2860, 2820, 1620, 1520, 1450, 1405, 1370, 1315, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,5 (breit,2H,"vinyloges" NH_2,austauschbar durch D_2O), 6,3 (breit,2H,CO-NH_2, austauschbar durch D_2O), 3,04 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,6-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,82 (s,3H,=C-CH_3), 1,70-1,35 (m,8H, H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 211(12;M^+), 196(1), 167(4), 149(7), 137(9), 113(54), 112(16), 98(100), 96(56).

$C_{11}H_{21}N_3O$ (211,3) Ber. C 62,52 H 10,02 N 19,89
Gef. C 62,60 H 10,22 N 19,72

Darstellung von 3-Benzylaminocrotonsäureamid (86)

3-Benzylaminocrotonsäureamid (86) wurde analog zu der von Dedina[41] für Aminocrotonsäurenitrile vorgeschlagenen Methode durch Kochen von 3-Aminocrotonsäureamid (80) mit Benzylamin unter Rückfluß in ethanolischer Lösung dargestellt. Der Endpunkt der Reaktion war erreicht, als keine NH_3-Entwicklung mehr zu beobachten war (ca.2h).
Danach wurde eingeengt, wobei die Substanz auskristallisierte, und mit Ether gewaschen.
Schmp. 82° (Ethanol)

Darstellung der von 86 abgeleiteten Mannichbasen 87-90

Die Aminomethylierung von 86 erfolgte in Analogie zu der von 80, wobei diesmal stabilere Reaktionsprodukte resultierten.

3-Benzylamino-2-pyrrolidinomethyl-crotonsäureamid (87)

Schmp.: 117° (Ethanol) farblose Kristalle
Ausbeute: 48% d.Th.
Rf: 0,37 (Fließm.1)
IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3300, 3160, 3030, 2930, 2860, 1635, 1605, 1495, 1450, 1360, 1320, 1300, 1260.
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,5 (t,breit,1H,NH , austauschbar durch D_2O), 7,32 (s,5H,aromat.H),

6,8 (breit,2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,43 (d,2H, J=6Hz,CH_2-Ph.), 3,13 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,7-2,3 (m,4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,90 (s,3H,=C-CH_3), 1,7-1,3 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 273(1;M^+), 229(2), 203(19), 190(8), 182(12), 157(18), 116(9), 91(100), 84(93).

$C_{16}H_{23}N_3O$ (273,4) Ber. C 70,30 H 8,48 N 15,37
Gef. C 70,01 H 8,43 N 15,06

3-Benzylamino-2-piperidinomethyl-crotonsäureamid (88)

Schmp.: 100° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 37% d.Th.

Rf: 0,32 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3320, 3160, 3070, 3040, 2940, 2880, 2840, 2760, 2720, 1660, 1580, 1455, 1440, 1395, 1300.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,5 (t,breit,1H,NH, austauschbar durch D_2O), 7,30 (s,5H,aromat.H), 6,8 (breit, 2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,40 (d,2H,J=6Hz,CH_2-Ph.), 3,00 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,5-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,89 (s, 3H,=C-CH_3), 1,8-1,3 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.232

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 287(1;M^+), 203(15), 196(9), 157(9), 116(6), 98(100), 91(100), 84(27).

$C_{17}H_{25}N_3O$ (287,4) Ber. C 71,05 H 8,77 N 14,62
Gef. C 71,26 H 8,80 N 14,59

3-Benzylamino-2-morpholinomethyl-crotonsäureamid (89)

Schm.: 115° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 43% d.Th.

Rf: 0,31 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν /cm^{-1} = 3330, 3170, 3040, 2960, 2930, 2860, 2820, 2800, 2740, 1660, 1650, 1605, 1575, 1470, 1350.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ /ppm = 10,55 (t,breit,1H,NH, austauschbar durch D_2O), 7,32 (s,5H,aromat.H), 6,7 (breit, 2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,42 (d,2H,J=6Hz,CH_2-Ph.), 3,7-3,4 (m,4H,O-CH_2), 3,08 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,5-2,2 (m, 4H,N-CH_2-CH_2), 1,92 (s,3H,=C-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ fehlt, 203(3), 198(2), 190(2), 157(3), 116(2), 106(7), 100(100), 91(41).

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ (289,4) Ber. C 66,41 H 8,01 N 14,52

Gef. C 66,28 H 7,95 N 14,36

3-Benzylamino-2-hexamethyleniminomethyl-crotonsäureamid (90)

Schmp.: 108° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 46% d.Th.

Rf: 0,37 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν /cm^{-1} = 3300, 3160, 3030, 2930, 2860, 1635, 1605, 1495, 1450, 1360, 1320, 1300, 1260, 1200.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ /ppm = 10,65 (t,breit,1H,NH, austauschbar durch D_2O), 7,32 (s,5H,aromat.H), 6,8 (breit, 2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,43 (d,2H,J=6Hz,CH_2-Ph.), 3,13 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,7-2,3 (m,4H,N-CH_2-CH_2),

1,90 (s,3H,=C-CH_3), 1,7-1,3 (m,8H,H_2C-($\underline{CH_2}$)-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ fehlt, 210(2), 203(7), 190(5), 157(9), 116(8), 112(100), 99(26), 91(87).

$C_{18}H_{27}N_3O$ (301,4) Ber. C 71,72 H 9,03 N 13,94

Gef. C 71,55 H 9,08 N 13,87

Darstellung von 3-Aminocrotonsäureethylester (91)

3-Aminocrotonsäureethylester (91) wurde durch Einleiten von Ammoniakgas in Acetessigester unter Rückfluß am Wasserabscheider dargestellt[49)50)]. Nach einstündiger Reaktionsdauer wurde eingeengt und das erhaltene Öl i. Vak. destilliert.

$Sdp._{20}$ 110°, Lit.[50)] $Sdp._{15}$ 105°.

Darstellung der von 91 abgeleiteten Mannichbasen 92-96

0,02 mol 91 in etwas Ethanol gelöst wurden mit 0,02 mol sekundärem Amin und 1,5 g (=0,02 mol) wäßriger, 40proz. Formaldehydlösung versetzt und ca. 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde eingeengt und durch mehrmaliges Zugeben und sofortiges Abziehen von Benzol das Wasser azeotrop entfernt. Die zunächst öligen Aminomethylierungsprodukte kristallisierten entweder direkt oder nach Reinigung über die Perchlorate aus.

3-Amino-2-dimethylaminomethyl-crotonsäureethylester (92)

Schmp.: Perchlorat 118° (Methanol)

Base: farblose, recht unbeständige Kristalle

Ausbeute: 60% d.Th.

Rf: 0,51 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3310, 3210, 2980, 2940, 2850, 2810, 2760, 1640, 1510, 1370, 1250.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,7 (breit,2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,00 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 2,95 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,04 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 1,98 (s,3H,=C-CH_3), 1,15 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 186(29;M^+), 171(30), 143(14), 142(100), 125(10), 114(14), 98(16), 96(97).

$C_9H_{18}N_2O_2 \times HClO_4$ (286,8)

Ber. C 37,70 H 6,68 N 9,77

Gef. C 38,09 H 6,69 N 9,71

3-Amino-2-pyrrolidinomethyl-crotonsäureethylester (93)

Schmp.: 56° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 65% d.Th.

Rf: 0,50 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3300, 3210, 2970, 2900, 2870, 2840, 2790, 1640, 1520, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,6 (breit,2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,00 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,15 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,4-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,00 (s,3H,=C-CH_3),

1,80-1,45 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$), 1,14 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 212(44;M^+), 195(11), 183(27), 169(9), 142(100), 105(27), 96(81).

$C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212,3) Ber. C 62,23 H 9,50 N 13,19

Gef. C 62,38 H 9,76 N 13,32

3-Amino-2-piperidinomethyl-crotonsäureethylester (94)

Schmp.: 91° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 55% d.Th.

Rf: 0,61 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3310, 3220, 2980, 2940, 2860, 2800, 2760, 2720, 1640, 1620, 1525, 1455, 1370, 1270.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,7 (breit,2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,00 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,00 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,4-2,1 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,00 (s,3H,=C-CH_3), 1,6-1,3 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2), 1,15 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.232

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 226(42;M^+), 211(5), 187(5), 183(37), 155(5), 142(82), 114(8), 96(59), 84(100).

$C_{12}H_{22}N_2O_2$ (226,3) Ber. C 63,69 H 9,80 N 12,38

Gef. C 63,36 H 9,79 N 12,34

3-Amino-2-morpholinomethyl-crotonsäureethylester (95)

Schmp.: 67° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 50% d.Th.

Rf: 0,72 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3410, 3310, 3220, 2980, 2860, 2820, 2780, 1640, 1530, 1450, 1350, 1280, 1235, 1170.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,7 (breit,2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,00 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,7-3,4 (m,4H, O-CH_2), 3,04 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,40-2,15 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,01 (s,3H,=C-CH_3), 1,16 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 228(28;M^+), 195(11), 183(27), 169(9), 142(100), 105(27), 96(81).

$C_{11}H_{20}N_2O_3$ (228,3) Ber. C 57,87 H 8,83 N 12,27
Gef. C 57,76 H 8,91 N 12,06

3-Amino-2-hexamethyleniminomethyl-crotonsäureethylester (96)

Schmp.: 54° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 62% d.Th.

Rf: 0,44 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3300, 3220, 2980, 2930, 2860, 2800, 2760, 1640, 1620, 1520, 1275, 1245.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,7 (breit,2H,NH_2,austauschbar durch D_2O), 4,00 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,12 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,6-2,3 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,02 (s,3H,=C-CH_3), 1,7-1,3 (m,8H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2), 1,14 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 240(54;M^+), 225(5), 197(19), 183(25), 170(5), 142(94), 98(100), 96(69).

$C_{13}H_{24}N_2O_2$ (240,3) Ber. C 64,97 H 10,06 N 11,65
Gef. C 65,03 H 10,24 N 11,56

Darstellung von 3-Methylaminocrotonsäureethylester (97)

0,2 mol Acetessigester wurden mit 15,5 g 40proz., wäßriger Methylaminlösung (=0,2 mol) 1 h unter Rückfluß gekocht. Von den entstandenen zwei Phasen wurde die obere, organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. destilliert.
$Sdp._{12}$ 100°, Lit.[50] $Sdp._{16}$ 106°.

Darstellung der von 97 abgeleiteten Mannichbasen 98-102

Die Darstellung erfolgte analog der von 92-96. Die erhaltenen Mannichbasen wurden alle über die Perchlorate gereinigt und waren z.T. ölig (Dimethylamin- und Pyrrolidinderivat) und teilweise kristallin (Piperidin-, Morpholin- und Hexamethyleniminderivat).

3-Methylamino-2-dimethylaminomethyl-crotonsäureethylester (98)

Schmp.: Hydrochlorid 76° (Ethanol)
Base: gelbliches Öl
Ausbeute: 63% d.Th.
Rf: 0,12 (Fließm.1)
IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3260, 2940, 2820, 2770, 1625, 1590, 1465, 1370, 1295, 1255, 1175.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,6 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 4,15 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,10 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,90 (d,3H,J=6Hz,HN-$\underline{CH_3}$), 2,18 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,08 (s,3H,=C-CH_3), 1,27 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 200(10;M^+), 185(7), 157(9), 156(100), 128(18), 112(9), 110(68), 98(6), 96(4).

$C_{10}H_{20}N_2O_2$ (200,3) Ber. C 59,79 H 10,07 N 13,99
Gef. C 60,04 H 10,15 N 13,78

3-Methylamino-2-pyrrolidinomethyl-crotonsäureethylester (99)

Schmp.: Perchlorat 87° (Ethanol)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 56% d.Th.

Rf: 0,20 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3260, 2960, 2880, 2800, 1630, 1595, 1460, 1380, 1370, 1350, 1260, 1205.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 9,5 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 4,05 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,26 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,89 (d,3H,J=6Hz,N-CH_3), 2,7-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,06 (s,3H,=C-CH_3), 1,9-1,5 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$), 1,20 (t,3H, CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 226(4;M^+), 211(4), 157(9), 156(71), 143(8), 140(17), 126(28), 110(80), 83(100).

$C_{12}H_{22}N_2O_2$ (226,3) Ber. C 63,68 H 9,80 N 12,38
Gef. C 63,51 H 9,89 N 12,38

3-Methylamino-2-piperidinomethyl-crotonsäureethylester (100)

Schmp.: 58° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 49% d.Th.

Rf: 0,22 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3250, 2980, 2940, 2850, 2760, 1630, 1590, 1440, 1375, 1285, 1260, 1245, 1200.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 9,5 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 4,06 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,08 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,91 (d,3H,J=6Hz,N-CH_3), 2,6-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,08 (s,3H,=C-CH_3), 1,7-1,4 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2), 1,21 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.232

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 240(11;M^+), 198(5), 156(100), 140(8), 126(14), 112(25), 110(62), 98(24), 84(85).

$C_{12}H_{24}N_2O_2$ (240,3) Ber. C 64,97 H 10,06 N 11,65

Gef. C 64,89 H 10,16 N 11,65

3-Methylamino-2-morpholinomethyl-crotonsäureethylester (101)

Schmp.: 52° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 43° d.Th.

Rf: 0,30 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3250, 2960, 2930, 2860, 2810, 2770, 1630, 1590, 1480, 1450, 1395, 1350, 1275, 1230.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 9,6 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 4,06 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,8-3,5 (m,4H, O-CH_2), 3,15 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,93 (d,3H,J=6Hz,N-CH_3),

2,5-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,09 (s,3H,=C-CH_3), 1,22 (t,3H, CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 242(10;M^+), 197(3), 157(11), 156(100), 140(5), 128(14), 110(43), 87(17), 82(28).

$C_{12}H_{22}N_2O_3$ (242,3) Ber. C 59,48 H 9,15 N 11,56
Gef. C 59,38 H 9,08 N 11,33

3-Methylamino-2-hexamethyleniminomethyl-crotonsäure-ethylester (102)

Schmp.: 39° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 47% d.Th.

Rf: 0,25 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3260, 2980, 2950, 2860, 1640, 1600, 1450, 1355, 1260, 1240, 1165.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 9,5 (breit,1H,NH,austauschbar durch D_2O), 4,05 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,20 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,90 (d,3H,J=6Hz,N-CH_3), 2,7-2,3 (m,4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,09 (s,3H,=C-CH_3), 1,8-1,4 (m,8H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2), 1,20 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 254(6;M^+), 197(4), 157(17), 156(100), 140(9), 126(16), 112(40), 110(54), 98(43).

$C_{14}H_{26}N_2O_2$ (254,4) Ber. C 66,10 H 10,30 N 11,01
Gef. C 66,32 H 10,41 N 11,04

Darstellung von 3-Dimethylaminocrotonsäureethylester (103)

0,2 mol Acetessigester wurden mit ca. 100 ml Toluol vermischt und bei Einleitung von Dimethylamingas 1 Std. unter Rückfluß am Wasserabscheider gekocht[50]. Danach wurde das Toluol abgezogen und der Rest i.Vak. destilliert. Das zunächst farblos übergehende Öl färbte sich rasch gelb.
$Sdp._{18}$ 135°, Lit.[50] $Sdp._{10}$ 122°.

Darstellung von 2,4-Di(dimethylamino)-1-buten-carbonsäureethylester (104)

Eine Suspension von 0,02 mol N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in 5 ml wasserfreiem Acetonitril wurde mit einer Lösung von 0,02 mol 103 in Acetonitril unter Eiskühlung versetzt und gerührt. Es entstand zunächst eine klare, gelb gefärbte Lösung aus der nach kurzer Zeit spontan das Hydrochlorid von 104 ausfiel. Nach 30 Min. Rühren wurden die farblosen Kristalle abgesaugt und mit Ether gewaschen.
Aus dem relativ stabilen Hydrochlorid wurde dann mit NaOH die Base freigesetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Die gelbe, ölige Base war sehr instabil und färbte sich schon nach kurzer Zeit intensiv rot.

2,4-Di(dimethylamino)-1-buten-carbonsäureethylester (104)

Schmp.: Hydrochlorid 118° (Methanol/Ether)

Base: äußerst instabiles gelbes Öl

Ausbeute: 30% d.Th.

Rf: 0,48 (Fließm.2)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2980, 2940, 2875, 2825, 2790, 1675, 1575, 1460, 1450, 1410, 1400, 1375, 1155.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 4,55 (s,1H,HC=), 4,09 (q, 2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,35-3,05 (m,2H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$), 2,95 (s,6H, "vinyloge"H_3C-N-CH_3), 2,7-2,4 (m,2H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2,33 (s, 6H,H_3C-N-CH_3), 1,26 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 215(17), 214(32;M^+), 199(9), 169(100), 144(15), 127(46), 124(33), 112(17), 96(46).

$C_{11}H_{22}N_2O_2$ x HCl (250,8)

Ber. C 52,69 H 9,24 N 11,17

Gef. C 52,27 H 9,38 N 10,97

Darstellung von 3-Dimethylaminoacrylsäurenitril (105)

Eine Mischung aus 0,3 mol 2- Chlortetramethylguanidin und 0,3 mol Natriumazid wurden in 100 ml wasserfreiem Acetonitril 24 h bei Raumtemperatur gerührt[57]. Dann wurde filtriert und eingeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde dann i.Vak. destilliert. $Sdp._{0,3}$ 80°, Lit.[57] $Sdp._{0,1}$ 47-48°.

Darstellung der von 105 abgeleiteten Mannichbasen 106-110

0,02 mol 105 wurden in ethanolischer Lösung unter Eiskühlung (bei Raumtemp. färbten sich die Gemische innerhalb kürzester Teit tiefrot) mit 0,02 mol sekundärem Amin und 1,5 g (=0,02 mol) wäßriger, 40proz. Formaldehydlösung versetzt und 1 h gerührt. Nach dem Einengen und Entfernen des Wassers wurden die resultierenden Öle über die Perchlorate gereinigt. Die Aminomethylierungsprodukte waren mit Ausnahme des Morpholinderivats durchweg ölig.

3-Dimethylamino-2-dimethylaminomethyl-acrylsäurenitril (106)

Schmp.: Perchlorat 88° (Ethanol)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 73% d.Th.

Rf: 0,24 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2950, 2860, 2820, 2780, 2180, 1630, 1440, 1390, 1360, 1260, 1180.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,60 (s,1H,HC=), 3,00 (s,6H,"vinyloge"H_3C-N-CH_3), 2,80 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,10 (s,6H,H_3C-N-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 153(53;M^+), 138(32), 110(30), 109(100), 108(23), 107(19), 93(19), 82(17).

$C_8H_{15}N_3$ (153,2) Ber. C 62,71 H 9,87 N 27,41

Gef. C 62,53 H 9,97 N 27,55

3-Dimethylamino-2-pyrrolidinomethyl-acrylsäurenitril (107)

Schmp.: Perchlorat 112° (Ethanol)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 70% d.Th.

Rf:0,35 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2960, 2940, 2920, 2880, 2810, 2740, 2180, 1630, 1460, 1440, 1420, 1390, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,65 (s,1H,HC=), 3,01 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,99 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,45-2,25 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,8-1,5 (m,4H,N-CH_2-$\underline{CH_2}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 179(9;M^+), 164(6),

135(8), 110(11), 109(100), 96(5), 93(6), 70(9).

$C_{10}H_{17}N_3$ (179,3) Ber. C 67,00 H 9,56 N 23,44

Gef. C 67,10 H 9,67 N 23,51

3-Dimethylamino-2-piperidinomethyl-acrylsäurenitril (108)

Schmp.: Perchlorat 122° (Ethanol)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 41% d.Th.

Rf: 0,37 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2940, 2860, 2810, 2760, 2740, 2180, 1630, 1470, 1440, 1390, 1370, 1340, 1300, 1265.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,60 (s,1H,HC=), 3,01 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,87 (s,2H,=C-CH_2-N), 2,4-2,1 (m, 4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,7-1,3 (m,6H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_3$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.231

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 193(11;M^+), 178(5), 149(8), 110(11), 109(100), 107(5), 98(52), 84(8).

$C_{11}H_{19}N_3$ (193,3) Ber. C 68,35 H 9,91 N 21,74

Gef. C 68,33 H 9,94 N 21,96

3-Dimethylamino-2-morpholinomethyl-acrylsäurenitril (109)

Schmp.: 74° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 71% d.Th.

Rf: 0,42 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3000, 2960, 2940, 2920, 2900, 2860, 2800, 2760, 2720, 2700, 2660, 2180, 1630, 1450, 1385.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,65 (s,1H,HC=), 3,7-3,5 (m,4H,O-CH_2), 3,02 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,90 (s,2H, =C-CH_2-N), 2,45-2,2 (m,4H,N-$\underline{CH_2}$-CH_2).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.231

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 195(8;M^+), 180(3), 149(3), 110(10), 109(100), 100(15), 93(4), 82(4).

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195,3) Ber. C 61,51 H 8,78 N 21,52
Gef. C 61,60 H 8,77 N 21,47

3-Dimethylamino-2-hexamethyleniminomethyl-acrylsäure-nitril (110)

Schmp.: Perchlorat 94° (Ethanol)

Base: gelbliches Öl

Ausbeute: 50% d.Th.

Rf: 0,34 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 3000, 2940, 2860, 2820, 2180, 1630, 1440, 1420, 1390, 1340, 1270.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 6,61 (s,1H,HC=), 3,00 (s,6H,H_3C-N-CH_3), 2,97 (=C-CH_2-N), 2,7-2,4 (m,4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 1,7-1,3 (m,8H,H_2C-($\underline{CH_2}$)$_4$-CH_2).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 207(9;M^+), 192(6), 163(12), 153(6), 149(8), 138(6), 112(36), 109(100), 98(8).

$C_{12}H_{21}N_3$ (207,3) Ber. C 69,52 H 10,21 N 20,27
Gef. C 69,24 H 10,15 N 20,26

Darstellung von 4-Dimethylaminomethyl-3-ethoxy-2-cyclohexen-1-on (112)

0,02 mol N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid wurden in ca. 5 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert. Dann wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 0,02 mol 3-Ethoxy-2-cyclohexen-1-on (111) in 15 ml Acetonitril auf einmal hinzugegeben. Nach 30 min Rühren war dünnschichtchromatographisch noch keine Umsetzung zu erkennen. Nun wurde das Gemisch auf dem Wasserbad für 2 h auf 60° erhitzt. Dabei entstand zunächst eine klare Lösung aus der spontan das Hydrochlorid von 112 als farbloses Salz ausfiel.
Aus dem äußerst hygroskopischen Salz wurde mit NaOH die Base freigesetzt. Auch sie war nur kurze Zeit beständig. Das daraus hergestellte Perchlorat dagegen ließ sich gut aufbewahren.

4-Dimethylaminomethyl-3-ethoxy-2-cyclohexen-1-on (112)

Schmp.: Perchlorat 120° (Methanol)
Base: gelbes, sehr instabiles Öl
Ausbeute: 56% d.Th.
Rf: 0,45 (Fließm.3)
IR-Spektrum: ν/cm^{-1} ($CHCl_3$) = 2980, 2940, 2835, 2825, 2780, 1640, 1605, 1460, 1380, 1360, 1190.
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 5,31 (s,1H,HC=), 3,90 (q, 2H,CH_2-CH_3), 2,7-2,2 (m,5H,CH_2-CH_2-CH), 2,23 (s,6H,

H_3C-N-CH_3), 1,35 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ fehlt, 164(9), 153(9), 152(54), 140(26), 112(33), 108(15), 96(81), 84(100).

$C_{11}H_{19}NO_2$ (197,3) Ber. C 66,97 H 9,71 N 7,10

Gef. C 67,27 H 9,70 N 7,14

1-Benzyl-3,5-diacetyl-1,4-dihydropyridin (113)

Schmp.: 156° (Aceton) gelbe Kristalle

Ausbeute: 8% d.Th.

Rf: 0,30 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3080, 3060, 2940, 2820, 1670, 1625, 1570, 1455, 1255, 1200.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,41-7,27 (m,5H,aromat.H), 7,34 (s,2H, 2x HC=), 4,53 (s,2H,CH_2-Ph.), 3,12 (s,2H, =C-CH_2-C=), 2,14 (s,6H, 2x CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 255(11;M^+), 165(5), 164(45), 152(9), 92(17), 91(100), 65(26).

$C_{16}H_{17}NO_2$ (255,3) Ber. C 75,27 H 6,71 N 5,48

Gef. C 74,90 H 6,76 N 5,35

Darstellung der Dihydropyridine 114-123

0,01 mol der von den N-sekundären Aminobutenonen abgeleiteten Dimethylamin-Mannichbasen 36 bzw. 41 oder 46 wurden im Überschuß von Malonsäuredimethylester- bzw. diethylester (ca.8g) gelöst. Diese Lösung wurde auf eine Suspension von 0,01 mol Kalium-tert.-Butylat mit einer geringen Menge des betreffenden Esters gegeben und unter Rühren kurz aufgekocht. Während unter Aufschäumen Dimethylamin entwich, fielen aus der mittlerweile klaren Lösung spontan gelbe Kristalle aus, die die gesamte Flüssigkeit erfüllten. Danach wurde sofort abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Die stabilen gelben Kaliumsalze wurden in Wasser gelöst (im Falle von 115 und 116 lösten diese sich nicht vollständig auf, s. Verb. 124 u. 125), mit verdünnter H_2SO_4 schwach angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Aus den eingeengten Etherphasen kristallisierten die Dihydropyridine 114-119 in gelbgrünen Nadeln aus.

0,01 mol der Aminopentenon-Mannichbasen 11 und 21 (hier Piperidin-Mannichbasen, da diese besser zugänglich waren als die entsprechenden Dimethylaminderivate) hingegen wurden mit 0,02 mol Ester versetzt und in ca. 15 ml Xylol gelöst. Diese Lösung wurde auf eine Suspension von 0,01 mol Kalium-tert.-Butylat mit wenig Xylol gegeben und wie oben verfahren. Die hier angefallenen Kaliumsalze von 120-123 waren äußerst hygroskopisch. Der Zusatz von Xylol

verhinderte hier ein totales Zusammenklumpen der Substanzen.

Beim Ausschütteln der "freien Säuren" aus ihren Kaliumsalzen erwies sich hier Petrolether als vorteilhafter gegenüber Ether.

(5-Acetyl-2-hydroxy-1-methyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäuremethylester (114)

Schmp.: 125° (Ether) gelbgrüne Nadeln

Ausbeute: 56% d.Th.

Rf: 0,60 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3020, 2970, 2930, 2880, 1680, 1630, 1535, 1455, 1390, 1245.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

~14 (breit,ca.0,7H,OH,austauschbar durch D_2O),

7,41 s } 1H,HC=, /Enol-Form
7,01 m } \Keto-Form

4,22 s } 2,3H,=C-CH_2, /Enol-Form
4,15-4,04 m } \Keto-Form + CO-CH-CO (Keto-F.),

3,73 s } 3H,O-CH_3, /Enol-Form
3,68 s } \Keto-Form

2,92 (s,3H,N-CH_3),

2,33 s } 3H,CO-CH_3, /Keto-Form
2,16 s } \Enol-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 211(57;M^+), 179(26), 178(53), 152(90), 151(41), 136(60), 123(100), 108(53).

$C_{10}H_{13}NO_4$ (211,2) Ber. C 56,87 H 6,20 N 6,63

Gef. C 56,69 H 6,12 N 6,48

(5-Acetyl-2-hydroxy-1-phenyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäuremethylester (115)

Schmp.: 116° (Ether) gelbgrüne Nadeln

Ausbeute: 52% d.Th.

Rf: 0,62 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3010, 2960, 1660, 1640, 1540, 1455, 1390, 1320, 1270, 1245.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

OH nicht lokalisierbar,

7,62 s
7,15 m } 1H, HC=, / Enol-Form \ Keto-Form

7,46-7,29 (m,5H,aromat.H),

4,55 s
4,44 t } 2,3H, =C-CH_2, / Enol-Form \ Keto-Form, + CO-CH-CO (Keto-F.),

3,75 s
3,73 s } 3H, O-CH_3, / Enol-Form \ Keto-Form

2,37 s
2,20 s } 3H, CO-CH_3, / Keto-Form \ Enol-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 273(100;M^+), 240(32). 214(56), 198(40), 185(65), 170(82), 143(45), 109(31).

$C_{15}H_{15}NO_4$ (273,3) Ber. C 65,93 H 5,53 N 5,12

Gef. C 65,91 H 5,49 N 5,17

(5-Acetyl-1-benzyl-2-hydroxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäuremethylester (116)

Schmp.: 100° (Ether) gelbgrüne Nadeln

Ausbeute: 54% d.Th.

Rf: 0,62 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3060, 3040, 3000, 2840, 1655, 1625, 1550, 1460, 1390, 1365, 1320.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

OH nicht lokalisierbar

7,49 s } 1H, HC=, /Enol-Form
7,05 m } \Keto-Form

7,46-7,31 (m,5H,aromat.H),

4,59 s
4,79 u. 4,53 AB-System } 2H, CH_2-Ph., /Enol-Form \Keto-Form

4,38 (m,ca.0,5H,CO-CH-CO Keto-F.),

4,14 s
3,99 dd } 2H, =C-CH_2, /Enol-Form \Keto-Form

3,75 s
3,71 s } 3H, O-CH_3, /Enol-Form \Keto-Form

2,30 s
2,14 s } 3H, CO-CH_3, /Keto-Form \Enol-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 287(12;M^+), 228(8), 196(18), 164(17), 156(7), 123(8), 91(100).

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287,3) Ber. C 66,89 H 5,97 N 4,87

Gef. C 67,21 H 5,97 N 4,89

(5-Acetyl-2-hydroxy-1-methyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäureethylester (117)

Schmp.: 88° (Ether) gelbgrüne Nadeln

Ausbeute: 50% d.Th.

Rf: 0,62 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2990, 2940, 2920, 2820, 1665, 1630, 1570, 1480, 1450, 1440, 1380, 1350, 1320, 1250.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

OH nicht lokalisierbar

7,39 s } 1H,HC=, / Enol-Form
7,01 m } \ Keto-Form

4,33-4,00 (m,4,3H,$\underline{CH_2}$-CH_3 + =C-CH_2 + CO-CH-CO Keto-F.),

2,92 (s,3H,N-CH_3),

2,33 s } 3H,CO-CH_3, / Keto-Form
2,16 s } \ Enol-Form

1,26 t } 3H,CH_2-$\underline{CH_3}$, / Enol-Form
1,20 t } \ Keto-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 225(39;M^+), 180(9), 178(30), 152(35), 136(35), 123(100), 108(31), 80(29).

$C_{11}H_{15}NO_4$ (225,2) Ber. C 58,66 H 6,71 N 6,22
Gef. C 58,76 H 6,72 N 6,14

(5-Acetyl-2-hydroxy-1-phenyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäureethylester (118)

Schmp.: 95° (Ether) gelbgrüne Nadeln

Ausbeute: 57% d.Th.

Rf: 0,64 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3000, 2990, 2940, 2870, 1660, 1635, 1590, 1540, 1465, 1415, 1380, 1360, 1320, 1245.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

OH nicht lokalisierbar

7,59 s } 1H, HC=, / Enol-Form
7,14 m } \ Keto-Form

7,54-7,28 (m, 5H, aromat.H),

4,55-4,05 (m, 4,4H, $\underline{CH_2}$-CH_3 + =C-$\underline{CH_2}$ + CO-$\underline{CH}$-CO Keto-F.),

2,37 s } 3H, CO-CH_3, / Keto-Form
2,20 s } \ Enol-Form

1,27 t } 3H, CH_2-$\underline{CH_3}$, / Enol-Form
1,23 t } \ Keto-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 287(12; M^+), 240(6), 214(10), 198(12), 185(30), 170(25), 143(16), 115(12), 43(100).

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287,3) Ber. C 66,88 H 5,97 N 4,88
Gef. C 66,99 H 6,07 N 4,88

(5-Acetyl-1-benzyl-2-hydroxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäureethylester (119)

Schmp.: 58° (Ether) gelbgrüne Nadeln

Ausbeute: 66% d.Th.

Rf: 0,66 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2990, 2830, 1655, 1650, 1550, 1430, 1350, 1315, 1245, 1165.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

OH nicht lokalisierbar

7,47 s
7,05 m } 1H, HC=, / Enol-Form \ Keto-Form

7,44-7,31 (m,5H,aromat.H),

4,95-3,95 (m,6,4H, $\underline{CH_2}$-CH_3 + =C-CH_2 + CH_2-Ph.+ CO-CH-CO Keto-F.)

2,31 s
2,14 s } 3H, CO-CH_3, / Keto-Form \ Enol-Form

1,27 t
1,21 t } 3H, CH_2-$\underline{CH_3}$, / Enol-Form \ Keto-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 301(5;M^+), 228(3), 210(13), 198(5), 164(17), 156(4), 123(5), 106(4), 91(100).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,4) Ber. C 67,76 H 6,35 N 4,65
Gef. C 67,57 H 6,38 N 4,52

(5-Acetyl-1,6-dimethyl-2-hydroxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäuremethylester (120)

Schmp.: 84° (Petrolether) gelbgrüne Nadeln

Ausbeute: 80% d.Th.

Rf: 0,63 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3020, 2960, 2930, 1665, 1630, 1545, 1515, 1450, 1390, 1240, 1195, 1160.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

ca. 14,0 (breit,0,9H,OH,austauschbar durch D_2O),

7,41 s
7,05 m } 1H, HC=, / Enol-Form \ Keto-Form

4,58 (q,J=6Hz,1H,H_3C-CH),

3,74 s
3,69 s } 3H,O-CH_3, /Enol-Form \Keto-Form

3,03 s
2,92 "d" } 3H,N-CH_3, /Enol-Form \Keto-Form

2,34 s
2,17 s } 3H,CO-CH_3, /Keto-Form \Enol-Form

1,26 d
1,09 d } J=6Hz,3H,HC-CH_3, /Keto-Form \Enol-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 225(18;M^+), 210(30), 179(11), 178(100), 150(7), 43(36).

$C_{11}H_{15}NO_4$ (225,2) Ber. C 58,66 H 6,71 N 6,22
Gef. C 58,38 H 6,63 N 6,08

(5-Acetyl-1-benzyl-2-hydroxy-6-methyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäuremethylester (121)

Schmp.: 109° (Petrolether) hellgrüne Kristalle

Ausbeute: 71% d.Th.

Rf: 0,68 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3000, 2980, 2940, 2880, 1630, 1550, 1495, 1460, 1440, 1390, 1240, 1190, 1150.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

OH nicht lokalisierbar

7,50 s
7,17 m } 1H,HC=, /Enol-Form \Keto-Form

7,43-7,20 (m,5H,aromat.H),

5,00 und 4,38 (AB-System,2H,CH_2-Ph. Enol-F.) } Signale des
4,56 (q,J=6Hz,1H,H_3C-CH;Enol-F.) } geringeren Keto-
anteils praktisch nur durch Integration feststellbar

3,76 s } 3H,O-CH_3, /Enol-Form
3,74 s } \Keto-Form

2,31 s } 3H,CO-CH_3, /Keto-Form
2,15 s } \Enol-Form

1,25 d } J=6Hz,3H,HC-CH_3, /Keto-Form
1,08 d } \Enol-Form

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 301(8;M^+), 286(17), 254(21), 91(100), 65(14).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,3) Ber. C 67,76 H 6,35 N 4,65
Gef. C 67,62 H 6,34 N 4,45

(5-Acetyl-1,6-dimethyl-2-hydroxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäureethylester (122)

Schmp.: 64° (Petrolether) gelbgrüne Kristalle

Ausbeute: 64% d.Th.

Rf: 0,70 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 2880, 2860, 2830, 1650, 1630, 1540, 1485, 1410, 1390, 1355, 1320, 1235.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

ca. 14,5 (breit,0,8H,OH,austauschbar durch D_2O),

7,40 s } 1H,HC=, /Enol-Form
7,05 m } \Keto-Form

4,59 (q,J=6Hz,0,8H,H_3C-CH;Enol-F.) } Signale des geringeren
4,22 (q,1,6H,CH_2-CH_3;Enol-F.) } Ketoanteils praktisch
nur durch Integration feststellbar

3,03 s } 3H,N-CH_3, /Enol-Form
2,93 s } \Keto-Form

2,34 s } 3H,CO-CH_3, /Keto-Form
2,18 s } \Enol-Form

1,36-1,05 (m,6H,HC-$\underline{CH_3}$ + CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 239(14;M^+), 224(24), 179(11), 178(100), 150(6).

$C_{12}H_{17}NO_4$ (239,3) Ber. C 60,24 H 7,18 N 5,85
Gef. C 60,41 H 7,17 N 5,60

(5-Acetyl-1-benzyl-2-hydroxy-6-methyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäureethylester (123)

Schmp.: 80° (Ether) gelbgrüne Kristalle

Ausbeute: 75% d.Th.

Rf: 0,72 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3070, 3040, 2980, 2940, 1655, 1640, 1530, 1450, 1385, 1360, 1250, 1170.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm =

ca. 14,5 (breit,0,8H,OH,austauschbar durch D_2O),

7,47 s } 1H,HC=, /Enol-Form
7,10 m } \Keto-Form

7,42-7,20 (m,5H,aromat.H),

5,09-4,05 (m,5,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3 + CH_2-Ph. + $\underline{HC}$-CH_3 + CO-CH-CO Keto-Form),

2,31 s } 3H,CO-CH_3, /Keto-Form
2,15 s } \Enol-Form

1,37-1,04 (m,6H,HC-$\underline{CH_3}$ + CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 315(5;M^+), 300(12), 254(30), 178(3), 91(100), 65(11).

$C_{18}H_{21}NO_4$ (315,4) Ber. C 68,55 H 6,71 N 4,44

Gef. C 68,35 H 6,73 N 4,33

Darstellung der 3,4-Dihydropyridone 124 und 125

Wie schon erwähnt, lösten sich die bei der Darstellung von 115 und 116 angefallenen gelben Kaliumsalze nicht vollständig in Wasser auf. Die schmutziggelben, nicht gelösten Anteile wurden mehrmals aus Ether umkristallisiert, bis schließlich die farblosen, voluminösen Kristalle von 124 und 125 resultierten.

(5-Acetyl-2-oxo-1-phenyl-3,4-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäureethylester (124)

Schmp.: 59° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 6% d.Th.

Rf: 0,70 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3080, 2980, 2940, 2900, 1735, 1710, 1650, 1630, 1600, 1495, 1460, 1430, 1360, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,65 (s,1H,HC=),

7,6-7,3 (m,5H,aromat.H), 4,18 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,85 (t, J=8Hz,1H,CO-CH-CO), 2,91 ("d",J=8Hz,2H,=C-CH_2), 2,25 (s, 3H,CO-CH_3), 1,20 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 287(8;M^+), 215(5), 214(100), 144(8), 104(12), 77(23).

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287,3) Ber. C 66,88 H 5,97 N 4,88
Gef. C 66,67 H 5,96 N 4,71

(5-Acetyl-1-benzyl-2-oxo-3,4-dihydropyridin-3-yl)-carbonsäureethylester (125)

Schmp.: 94° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 4% d.Th.

Rf: 0,69 (Fließm.1)

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3080, 3040, 3000, 2980, 2900, 1735, 1685, 1630, 1500, 1380.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,75 (s,1H,HC=), 7,40-7,23 (m,5H,aromat.H), 4,82 u. 4,81 (AB-System,2H, CH_2-Ph.), 4,10 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,71 (t,J=8Hz,1H,CO-CH-CO), 2,77 (d,J=8Hz,2H,=C-CH_2), 2,21 (s,3H,CO-CH_3), 1,14 (t,3H, CH_2-$\underline{CH_3}$).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S. 233

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 301(5;M^+), 229(3), 228(17), 156(2), 92(8), 91(100), 65(10).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,4) Ber. C 67,76 H 6,35 N 4,65
Gef. C 67,81 H 6,33 N 4,74

Darstellung der cyclischen Nitrile 126-129

Die Kondensationsreaktionen mit Cyanessigester wurden analog zu denen mit Malonester durchgeführt.
D.h. auch hier wurde im Falle der Aminobutenon-Mannichbasen 36 und 46 mit einem großen Überschuß an Ester gearbeitet, während die Aminopentenon-Mannichbasen 11 und 21 mit einem geringen Esterüberschuß in Xylol gekocht wurden.
Die hier resultierenden gelben Kaliumsalze wurden in Wasser gelöst und mit H_2SO_4 angesäuert. Dabei fielen spontan die Dihydropyridine 126-129 als blaßgelbe Plättchen aus.

5-Acetyl-3-cyano-2-hydroxy-1-methyl-1,6-dihydropyridin (126)

Schmp.: 184° (Methanol) blaßgelbe Kristalle
Ausbeute: 62% d.Th.
Rf: 0,10 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz
IR-Spektrum: ν/cm^{-1} : 3160, 3080, 2220, 1630, 1580, 1505, 1410, 1400, 1335, 1240, 1200.
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,0-8,0 (breit,1H,OH, austauschbar durch D_2O), 7,93 (s,1H,HC=), 4,14 (d,2H, =C-CH_2), 2,84 (s,3H,N-CH_3), 2,15 (s,3H,CO-CH_3).
Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 178(93;M^+), 163(6), 161(5), 151(7), 138(17), 135(90), 78(6), 43(100).

$C_9H_{10}N_2O_2$ (178,2) Ber. C 60,67 H 5,66 N 15,72

Gef. C 60,52 H 5,60 N 15,63

5-Acetyl-1-benzyl-3-cyano-2-hydroxy-1,6-dihydropyridin (127)

Schmp.: 160° (Ethanol) blaßgelbe Kristalle

Ausbeute: 55% d.Th.

Rf: 0,16 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3180, 2220, 1610, 1585, 1495, 1450, 1400, 1330, 1250, 1185.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = OH nicht lokalisierbar, 7,99 (s,1H,HC=), 7,44-7,17 (m,5H,aromat.H), 4,54 (s,2H, CH_2-Ph.), 4,06 (d,2H,=C-CH_2), 2,14 (s,3H,CO-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.233

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 254(3;M^+), 252(5), 211(4), 106(7), 92(10), 91(100), 65(16).

$C_{15}H_{24}N_2O_2$ (254,3) Ber. C 70,85 H 5,55 N 11,01

Gef. C 69,97 H 5,44 N 10,82

5-Acetyl-3-cyano-1,6-dimethyl-2-hydroxy-1,6-dihydro-pyridin (128)

Schmp.: 192° (Wasser) blaßgelbe Kristalle

Ausbeute: 64% d.Th.

Rf:0,26 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3100, 3060, 2970, 2220, 1640, 1600, 1490, 1410, 1390, 1325, 1200.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,0-8,0 (sehr breit, 1H,OH,austauschbar durch D_2O), 7,92 (s,1H,HC=), 4,48 (q, J=6Hz,1H,HC-CH_3), 2,87 (s,3H,N-CH_3), 2,15 (s,3H,CO-CH_3), 1,13 (d,J=6Hz,HC-CH_3).

^{13}C-NMR-Daten s. Tab. S.233

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 192(9;M^+), 177(16), 152(21), 150(14), 149(38), 136(10), 135(100), 56(17).

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192,2) Ber. C 62,49 H 6,29 N 14,57
Gef. C 62,64 H 6,61 N 14,53

5-Acetyl-1-benzyl-3-cyano-2-hydroxy-1,6-dihydropyridin (129)

Schmp.: 214° (Methanol) blaßgelbe Kristalle

Ausbeute: 76% d.Th.

Rf: 0,26 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3160, 2970, 2220, 1610, 1585, 1480, 1440, 1390, 1370, 1360, 1325, 1185.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = OH nicht lokalisierbar, 7,96 (s,1H,HC=), 7,39-7,15 (m,5H,aromat.H), 5,04 und 4,08 (AB-System,J=15Hz,2H,CH_2-Ph.), 4,44 (q,J=6Hz,1H,HC-CH_3), 2,13 (s,3H,CO-CH_3), 1,13 (d,J=6Hz,3H,HC-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 268(14;M^+), 225(14), 120(18), 92(21), 91(100), 65(28), 43(65).

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268,3) Ber. C 71,62 H 6,01 N 10,44
Gef. C 71,50 H 6,14 N 10,32

Darstellung der Pyridone 130-132

0,001 mol der gelbgrünen Dihydropyridine 117-119 wurden in ca. 50 ml Chloroform gelöst, mit ca. 2 g "aktivem" Mn(IV)-Oxid versetzt und solange bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die Lösung vollkommen entfärbt hatte (2-3 min). Danach wurde eingeengt. Aus den erkalteten, konzentrierten Lösungen kristallisierten die farblosen, stabilen Pyridone 130-132 als voluminöse Nadeln aus.

(5-Acetyl-1-methyl-2-pyridon-3-yl)-carbonsäure-ethylester (130)

Schmp.: 80° ($CHCl_3$/Ether) farblose Nadeln

Ausbeute: 60% d.Th.

Rf: 0,38 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3500, 3080, 3000, 1735, 1690, 1650, 1545, 1430, 1320, 1230, 1150.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,60 u. 8,38 (jeweils d, J=3Hz,2H, 2x HC=), 4,39 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 3,67 (s,3H,N-CH_3), 2,49 (s,3H,CO-CH_3), 1,39)t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 223(19;M^+), 208(9), 180(6), 179(7), 178(42), 151(100), 136(13), 44(26).

$C_{11}H_{13}NO_4$ (223,2) Ber. C 59,19 H 5,87 N 6,27

Gef. C 59,17 H 5,83 N 6,24

(5-Acetyl-1-phenyl-2-pyridon-3-yl)-carbonsäure-ethylester (131)

Schmp.: 60° (CH_2Cl_2) farblose Kristalle

Ausbeute: 64% d.Th.

Rf: 0,68 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3060, 3000, 2950, 1705, 1665, 1595, 1530, 1495, 1420, 1370, 1290, 1260.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,68 u. 8,35 (jeweils d, J=3Hz,2H, 2x HC=), 7,57-7,32 (m,5H,aromat.H), 4,38 (q,2H, $\underline{CH_2}$-CH_3), 2,49 (s,3H,CO-CH_3), 1,38 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 285(17;M^+), 270(4), 242(5), 240(21), 214(18), 213(100), 198(12), 184(6), 170(12).

$C_{16}H_{15}NO_4$ (285,3) Ber. C 67,36 H 5,30 N 4,91

Gef. C 67,45 H 5,38 N 4,93

(5-Acetyl-1-benzyl-2-pyridon-3-yl)-carbonsäure-ethylester (132)

Schmp.: 126° ($CHCl_3$/Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 75% d.Th.

Rf: 0,65 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3440, 3070, 3030, 2980, 1730, 1685, 1645, 1545, 1430, 1360, 1320, 1235.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,58 u. 8,35 (jeweils d, J=3Hz,2H, 2x HC=), 7,35 (s,5H,aromat.H), 5,21 (s,2H, CH_2-Ph.), 4,38 (q,2H,$\underline{CH_2}$-CH_3), 2,43 (s,3H,CO-CH_3), 1,38 (t,3H,CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 299(7;M^+), 253(8), 224(4), 210(5), 197(10), 182(12), 154(16), 148(18), 91(100).

$C_{17}H_{17}NO_4$ (299,3) Ber. C 68,22 H 5,73 N 4,68
Gef. C 68,30 H 5,74 N 4,54

Darstellung der 3-Cyano-pyridone 133 und 134

0,001 mol 126 bzw. 127 wurden mit ca. 50 ml $CHCl_3$ versetzt, wobei die Substanzen nur zu einem geringen Teil in Lösung gingen. Unter Rühren wurden dann jeweils ca. 2 g "aktives" Mn(IV)-oxid hinzugegeben. Nach etwa 30 min Reaktionsdauer waren die Lösungen entfärbt.
Der Braunstein wurde abfiltriert und die Lösungen eingeengt. Aus den so gewonnenen konzentrierten Lösungen kristallisierten die farblosen Pyridone 133 und 134 als sehr stabile Nadeln aus.

5-Acetyl-3-cyano-1-methyl-2-pyridon (133)

Schmp.: 162° (CH_2Cl_2/Ether) farblose Kristalle
Ausbeute: 70% d.Th.
Rf: 0,37 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz
IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3400, 3070, 3060, 2240, 1690, 1660,

1550, 1430, 1355, 1320, 1290, 1190.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,34 (s,2H, 2x HC=), 3,70 (s,3H,N-CH_3), 2,48 (s,3H,CO-CH_3).

(DMSO-d_6): 8,96 u. 8,57 (2d,J=3Hz,2H,2x =CH), 3,62 (s,3H,N-CH_3), 2,47 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 176(39;M^+), 162(11), 161(100), 133(11), 120(36), 105(10), 91(15).

$C_9H_8N_2O_2$ (176,2) Ber. C 61,36 H 4,58 N 15,90

Gef. C 61,66 H 4,70 N 15,93

5-Acetyl-1-benzyl-3-cyano-2-pyridon (134)

Schmp.: 143° (CH_2Cl_2/Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 52% d.Th.

Rf: 0,69 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3060, 3020, 2240, 1695, 1655, 1605, 1540, 1370, 1360, 1290, 1200.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,32 (s,2H, 2x HC=), 7,37 (s,5H,aromat.H), 5,21 (s,2H,CH_2-Ph.), 2,42 (s,3H, CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 252(11;M^+), 92(8), 91(100), 77(3), 65(16), 51(5).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,3) Ber. C 71,42 H 4,80 N 11,10

Gef. C 71,37 H 4,74 N 11,15

Darstellung des 3-Cyano-5-methyl-pyridons 135

0,003 mol 128 wurden mit ca. 50 ml Acetonitril versetzt, wobei nicht alles in Lösung ging. Nach dem Hinzugeben von 0,003 mol 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon wurde zunächst etwa 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung zu erkennen war, wurde das Gemisch über Nacht stehengelassen. Die nach dem Abfiltrieren und Einengen erhaltene braune Substanz wurde dann mehrfach mit CH_2Cl_2/Ether umkristallisiert, bis schließlich das farblose Pyridon 135 resultierte.

5-Acetyl-3-cyano-1,6-dimethyl-2-pyridon (135)

Schmp.: 163° (CH_2Cl_2/Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 42% d.Th.

Rf: 0,50 (Fließm.1) Eigenfluoreszenz

IR-Spektrum: ν/cm^{-1} = 3080, 2240, 1680, 1660, 1590, 1520, 1370, 1285, 1230, 1170.

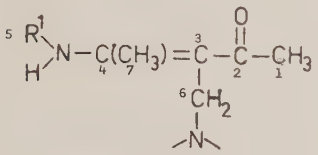
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 8,62 (s,1H,HC=), 3,85 (s,3H,N-CH_3), 2,70 (s,3H,=C-CH_3), 2,50 (s,3H,CO-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 190(57;M^+), 175(100), 147(14), 56(75).

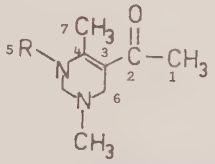
$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190,2) Ber. C 63,15 H 5,30 N 14,73

Gef. C 63,10 H 5,38 N 14,89

^{13}C-NMR-chemische Verschiebungen einiger Aminopentenon-Mannichbasen (in DMSO-d_6)



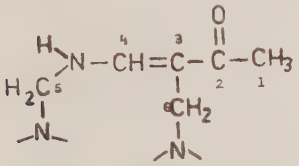
4, 11, 16, 17, 21



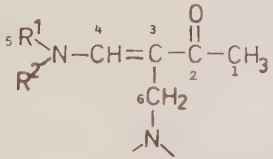
24, 25

Substanz Nr.	C^1	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6	C^7
4 (R^1=H)	27,62	195,79	100,04	162,64	--	56,68	20,01
11 (R^1:CH_3)	27,42	193,82	100,00	165,68	29,22	56,84	14,45
16 (R^1=Ph.)	27,70	196,88	103,13	160,60	Ph.	56,50	16,12
17 (R^1=Ph.)	27,76	196,87	102,24	161,01	Ph.	56,09	16,18
21 (R^1=Benz.)	27,59	194,85	100,69	164,46	46,20	56,74	14,77
24 (R =CH_3)	29,28	192,02	100,81	154,17	36,18	53,53	16,04
25 (R =Ph.)	29,55	194,01	104,44	150,97	Ph.	53,45	19,32

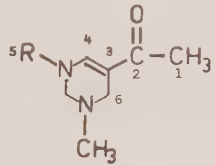
^{13}C-NMR-chemische Verschiebungen einiger Aminobutenon-Mannichbasen (in DMSO-d_6)



29 (Dim.), 31 (Pip.)



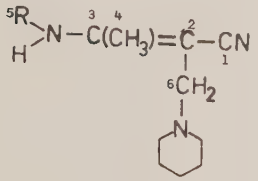
38, 41, 46, 48 (R^2=H) u. 60



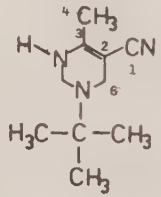
51, 53

Subst. Nr.	E C^1 Z	E C^2 Z	E C^3 Z	E C^4 Z	E C^5 Z	E C^6 Z
29	24,27 26,95	192,43 197,84	106,03 101,90	152,45 154,03	70,28 70,50	53,57 61,17
31	23,93 27,08	192,29 197,78	105,09 100,94	152,43 153,81	70,50 70,50	53,15 60,57
38 (R^1=CH_3)	24,14 26,87	191,66 196,74	105,11 100,87	153,67 155,17	34,48 34,61	53,33 60,61
41 (R^1 Ph.)	24,60 27,62	194,68 200,59	110,95 106,29	142,98 143,98	Ph.	44,50 44,70
46 (R^1 Benz.)	24,22 26,83	192,09 197,38	106,51 102,25	152,60 153,85	51,03 51,24	53,29 61,11
48 (R^1-Benz.)	24,15 27,01	192,06 197,51	105,73 101,55	152,58 153,82	51,18 51,18	53,06 60,54
60 (R^1,R^2 CH_3)	25,86	193,66	105,44	153,79	42,65	52,76
51 (R=CH_3)	23,12	190,53	104,42	147,23	40,86	48,43
53 (R Ph.)	23,93	193,40	109,60	140,72	Ph.	48,91

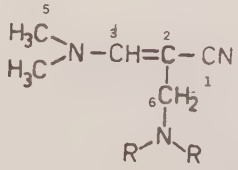
^{13}C-NMR-chemische Verschiebungen einiger Carbonitril-Mannichbasen (in DMSO-d_6)



66, 73, 78



69

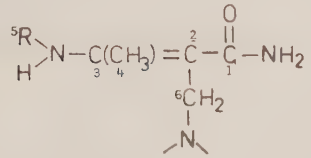


108, 109

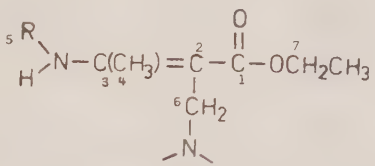
Substanz Nr.	C^1	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6
66 (R=H)	123,85	70,22	158,75	19,89	--	55,89
69	121,84	70,76	153,50	18,08	--	43,87
73 (R=Ph.)	v. Aromatensign. überlagert	75,57	156,62	17,99	Ph.	56,55
78 (R=Benz.)	123.92	70,25	159,59	16,94	46,33	56,57
108 (R=Pip.)	122,49	68,03	152,01	--	41,20	61,49
109 (R=Morph.)	122,35	67,25	152,28	--	41,18	61,10

^{13}C-NMR-chemische Verschiebungen einiger

Carboxamid- bzw. Ethylcarboxylat-Mannichbasen (in DMSO-d_6)



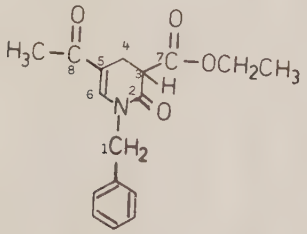
81, 83, 88



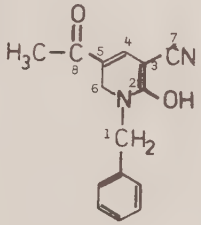
94, 100

Substanz Nr.	C^1	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6
81 (R=H)	173,98	90,39	156,07	19,61	-	57,12
83 (R=H)	174,05	89,56	156,01	19,68	-	56,64
88 (R Benz.)	174,46	90,65	157,58	14,40	46,01	56,90
94 (R=H)	169,66	88,33	162,57	19,41	-	57,65 od. 54,59 ($+C^7$)
100 (R CH_3)	170,06	87,69	164,85	29,47	52,44	57,70 od. 54,80 ($+C^7$)

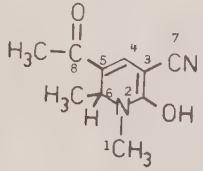
^{13}C-NMR-chemische Verschiebungen einiger Kondensationsprodukte (in DMSO-d_6)



125



127



128

Subst.Nr.	C^1	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8
125	49,72	165,76 oder 168,98	46,48	22,04	116,92	141,59	165,76 oder 168,98	194,29
127	49,02	159,71 oder 164,29	94,84 oder 103,25	149,17	103,25 oder 94,84	45,21	117,94	159,71 oder 164,29
128	32,49	159,71 oder 163,76	95,82 oder 109,16	147,90	109,16 oder 95,82	53,20	117,87	159,71 oder 163,76

LITERATURVERZEICHNIS

1) H.Hellmann und G.Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 1960.

2) B.Reichert, Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

3) H.Möhrle und P.Spillmann, Tetrahedron 25, 5595 (1969).

4) H.Möhrle und P.Spillmann, Tetrahedron 26, 4895 (1970).

5) H.Möhrle und J.Herbke, Arch.Pharm.(Weinheim) 312, 641 (1979).

6) H.Möhrle und J.Herbke, Pharmazie 35, 288 (1980).

7) C.Kashima, M.Yamamoto und N.Sugiyama, J.Chem.Soc. C, 1970, 111.

8) I.Jirkovski, Can.J.Chem. 52, 55 (1974).

9) S.Hünig und H.Hoch, Fortschr.Chem.Forsch. 14, 235 (1970).

10) Ref. 1, S.102.

11) H.J.Roth und G.Langer, Arch.Pharm.(Weinheim) 301, 695 (1968).

12) H.Böhme, E.Mundlos und O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2003 (1963).

13) G.Kinast und L.F.Tietze, Angew.Chem. 88, 261 (1976).

14) C.Kashima und M.Yamamoto, Bull.Chem.Soc.Jpn. 52, 1735 (1979).

15) H.A.Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 4.Auflage 1964 S.688.

16) J.Dabrowski und U.Dabrowska, Chem.Ber. 101, 2365 (1968).

17) Ref. 1, S.90.

18) M.Tramontini, Synthesis 1973, 733.

19) Ref. 1, S.135.

20) H.Böhme, W.Lehners und G.Keitzer, Chem.Ber. 91, 340 (1958).

21) Ref. 1, S.95.

22) H.F.Holtzclaw, J.Am.Chem.Soc. 80, 1100 (1958).

23) L.Rügheimer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 45, 1334 (1922).

24) E.Roberts und E.Turner, J.Chem.Soc. 1927, 1832.

25) C.Kashima, H.Aoyama, M.Yamamoto und T.Nishio, J.Chem.Soc. Perkin Trans.II, 1975, 665.

26) G.Dudek und R.Holm, J.Am.Chem.Soc. 84, 2691 (1962).

27) H.Möhrle und H.W.Reinhardt, Arch.Pharm.(Weinheim) 315, 716 (1982).

28) H.Möhrle und J.Herbke, Monatsh.Chem. 111, 627 (1980).

29) J.Dabrowski und U.Dabrowska, Chem.Ber. 101, 3392 (1968).

30) J.V.Greenhill, Chem.Soc.Rev. 6, 277 (1977).

31) E.Benary, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 63, 1573 (1930).

32) F.Micheel und H.Dralle, Justus Liebigs Ann.Chem. 670, 57 (1963).

33) G.Dudek und G.Volpp, J.Am.Chem.Soc. 85, 2697 (1963).

34) L.Kozerski und J.Dabrowski, Org.Magn.Reson. 5, 459 (1973).

35) H.Möhrle und H.W.Reinhardt, Arch.Pharm.(Weinheim) 314, 767 (1981).

36) J.Dabrowski und K.Kamienska-Trela, Spektrochim.Acta (London) 22, 211 (1966)

37) Ref. 1, S.100.

38) S.Hünig und H.Boes, Justus Liebigs Ann.Chem. 579, 28 (1953).

39) R.Holzwart, J.Prakt.Chem. 39, 230 (1889).

40) D.Hofmann, E.M.Kosower und K.Wallenfels, J.Am.Chem.Soc. 83, 3314 (1961).

41) J.Dedina, J.Kuthan, J.Palecek und J.Schraml, Collect. Czech.Chem.Comm. 40, 3476 (1975).

42) S.Deswarte, C.Bellec und P.Souchay, Bull.Soc.Chim. Belg. 84, 321 (1975).

43) E.Bullock und B.Gregory, Can.J.Chem. 43, 332 (1965).

44) W.I.Weaver, J.K.Simons und W.E.Baldwin, J.Am.Chem.Soc. 66, 222 (1944).

45) W.Walter und T.Fleck, Justus Liebigs Ann.Chem. 1976, 670.

46) L.Lederer, J.Prakt.Chem. 45, 412 (1892).

47) J.Goerdeler und C.Lindner, Chem.Ber. 113, 2499 (1980).

48) W.Walter und T.Fleck, Justus Liebigs Ann.Chem. 1976, 682.

49) J.N.Collie, Justus Liebigs Ann.Chem. 226, 294 (1884).

50) Organikum, 15. Auflage 1977, VEB Verlag d. Wiss. Berlin, 482.

51) H.P.Schad, Helv.Chim.Acta 38, 1117 (1955).

52) O.Kuckert, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 18, 618 (1885).

53) A.Gomez Sanchez, M.Malle und J.Bellanato, J.Chem.Soc.B, 1971, 2330.

54) A.Gomez Sanchez, M.Tena Aldave und U.Scheidegger, J.Chem.Soc.C, 1968, 2570.

55) W.M.Lauer und G.W.Lones, J.Am.Chem.Soc. 59, 232 (1937).

56) A.Gomez Sanchez und J.Bellanato, J.Chem.Soc. Perkin Trans.II, 1561 (1975).

57) A.J.Papa, J.Org.Chem. 31, 1426 (1966).

58) F.Scotti und E.Frazza, J.Org.Chem. 29, 1800 (1964).

59) Ref. 1, S.246.

60) H.R.Snyder und J.H.Brewster, J.Am.Chem.Soc. 70, 4230 (1948).

61) W.Ried und W.Keil, Justus Liebigs Ann.Chem. 616, 108 (1958).

62) F.Micheel und W.Möller, Justus Liebigs Ann.Chem. 670, 63 (1963).

63) H.Böhme und G.Willinger, Arch.Pharm.(Weinheim) 302, 974 (1969).

64) P.P.Fu und R.G.Harvey, Chem.Rev. 78, 317 (1978).

65) H.Thies und W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

66) E.Thielepape, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 55, 127 (1922).

Lebenslauf

Geburtsdatum	21. Juni 1952
Geburtsort	Leeheim / Hessen
Eltern	Wilhelm Reinhardt
	Elisabeth Reinhardt, geb. Blauenburg
Schulbildung	1959 - 1963 Volksschule Leeheim
	1963 - 1971 Prälat-Diehl-Schule,
	Groß-Gerau
Reifeprüfung	19. Juni 1971
Apotheken-	1971 - 1973 Rathaus-Apotheke,
praktikum	Trebur
Pharmazeutische	14. Juni 1973,
Vorprüfung	Darmstadt
Pharmaziestudium	1973 - 1977 Johannes Gutenberg-
	Universität, Mainz
Staatsexamen	29. September 1975 Erster Abschnitt
	der Pharmazeutischen Prüfung
	15. April 1977 Zweiter Abschnitt der
	Pharmazeutischen Prüfung
Approbation	24. Mai 1977
Beginn der vor-	
liegenden Arbeit	1. Februar 1979
Assistenten-	1. Februar 1979 bis 30. April 1979
tätigkeit	wiss. Hilfskraft; 1. Mai 1979 bis
	30. April 1982 Verw. wiss. Ass.:
	seit 1. Mai 1982 wiss. Ang.
	am Inst. f. Pharm. Chemie
	der Universität Düsseldorf